

Année 1971

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ANNE-MARIE BROCHIER

née le 17 Juin 1942, à Amiens - 80

Soutenue publiquement le 6 Octobre 1971

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE DE L'ENFANT

ÉTUDE DE 11 OBSERVATIONS

DISCUSSION THÉRAPEUTIQUE

Président : Mademoiselle RAMPON, Professeur

Membres du Jury : M. DELAGE, Professeur

M. RAYNAUD, Maître de Conférences Agrégé

M. BAGUET, Maître de Conférences Agrégé

M. BRUHAT, Maître de Conférences Agrégé



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1971

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ANNE-MARIE BROCHIER

née le 17 Juin 1942, à Amiens - 80

Soutenue publiquement le 6 Octobre 1971

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE DE L'ENFANT

ÉTUDE DE 11 OBSERVATIONS

DISCUSSION THÉRAPEUTIQUE

Président : Mademoiselle RAMPON, Professeur

Membres du Jury : M. DELAGE, Professeur

M. RAYNAUD, Maître de Conférences Agrégé

M. BAGUET, Maître de Conférences Agrégé

M. BRUHAT, Maître de Conférences Agrégé



UNIVERSITE DE CLERMONT

Président : R. KOHLMULLER
Vice Président : M. LEMOSSE
Secrétaire Générale : Mme CHOPART

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : G. MEYNIEL
1° Vice -Doyen : P. LATAIX
2° Vice -Doyen : C. GENTOU

Directeur Honoraire : M. MERLE
Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. WILLEMIN-
CLOG, GERMAIN, VAURS.

Professeurs titulaires

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGERON	Pathologie Médicale
CLUZEL	Bactériologie et Hygiène
COULET	Botanique et Microbiologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DELAGE	Anatomie Pathologique
DUCHENE-MARULLAZ	Pharmacologie
FOURRIER	Pathologie Chirurgicale
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Séméiologie Médicale
JANNY	Neuro-chirurgie
LATAIX	Clinique Chirurgicale B
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
M ^{le} RAMPON	Thérapeutique
MM. ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLOT	Physiologie
THOMAS	Clinique Oto-Rhino-Laryngologie
TURCHINI	Histologie et Embryologie

Professeurs titulaires à titre personnel

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale
CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine du travail
VIALLET	Electro-Radiologie

Professeurs sans chaire

MM. MENUT	Pédiatrie et Puériculture
PIGNIDE	Médecine Générale
VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BAGUET	Thérapeutique, réanimation Médicale
	Rééducation fonctionnelle et Hydrologie
BEYTOUT	Bactériologie - Virologie
BOUCHER	Physiologie
BOURDEIX	Chirurgie Générale
BRUHAT	Gynécologie et Obstétrique
CHABANNES	Neuro-Chirurgie
CONSTANTIN	Anesthésiologie
GAILLARD de COLLOGNY	Oto-Rhino-Laryngologie
GENTOU	Biochimie Médicale
GLANDDIER	Chirurgie Générale
MALET	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
MARCHEIX	Médecine Interne
Mme MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
MM. NEVEU	Urologie
PERI	Stomatologie
PLAGNE	Cancérologie Clinique
RAYNAUD	Pédiatrie
SOLE	Ophthalmologie
VANNEUVILLE	Anatomie et Organogénèse

Agrégés

MM. RENARD	Pneumo-Phtisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

Attaché Principal Faculté de Médecine : M. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de Thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération du 6 Juin 1956).

Je dédie ce travail à la mémoire de mon PERE

A mon MARI

A mon fils VINCENT

A ma MERE. Ce travail est un bien faible
témoignage de mon affection et de ma pro-
fonde reconnaissance.

A mes FRERE et SOEUR

A mes BEAUX-PARENTS

A toute ma FAMILLE.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Mademoiselle le Professeur RAMPON
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait le grand honneur de présider
cette thèse.

En la remerciant de nous avoir fait bénéficier
de son enseignement de la thérapeutique nous
l'assurons de notre reconnaissance très respec-
tueuse.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur DELAGE
Professeur d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir accueilli
dans son laboratoire d'anatomie pathologique où nous
avons pu approfondir cette discipline.
Nous le remercions d'avoir accepté si volontiers de
juger notre travail.

Monsieur le Professeur Agrégé RAYNAUD
Maître de Conférences Agrégé (Pédiatrie)
Médecin des Hôpitaux

En nous accueillant pendant un an dans son service, il
nous a permis d'aimer la pédiatrie et nous a guidé avec
beaucoup d'indulgence dans l'étude et la pratique de la
médecine.
Nous avons beaucoup apprécié la confiance qu'il nous a
toujours manifestée.
Que ce modeste travail, qu'il nous a confié, soit l'ex-
pression de notre gratitude et de notre respectueux atta-
chement.

Monsieur le Professeur Agrégé BAGUET
Maître de Conférences Agrégé
(Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation
Fonctionnelle et Hydrologie)

En nous faisant l'honneur de juger avec bienveillance
notre travail nous l'assurons de notre respectueuse et
et profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé BRUHAT
Maître de Conférences Agrégé (Gynécologie et Obstétrique)
Gynécologue des Hôpitaux - Non Chef de Service

Avec beaucoup de gentillesse il nous a fait bénéficier
de ses connaissances.
Nous le remercions d'avoir bien voulu juger notre tra-
vail.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE CLERMONT-FERRAND

Monsieur le Professeur BAUDON
Professeur de Clinique Obstétricale
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux, Chef de Service
Officier des Palmes Académiques
Chevalier de la Santé Publique

Nous avons eu l'honneur d'être son élève.
En témoignage de notre profonde gratitude pour les
précieux conseils qu'il nous a donnés et pour la
bienveillance qu'il nous a toujours manifestée.

Monsieur le Professeur MENUT

Qu'il soit assuré de notre respectueuse estime.

A Mademoiselle le DOCTEUR GAULME
Médecin Assistant des Hôpitaux
Chef de Clinique Médicale Infantile

A Monsieur le DOCTEUR MALPUECH
Médecin Assistant des Hôpitaux
Chef de Clinique Médicale Infantile

qu'ils soient assurés de notre estime et de
notre reconnaissance sincère.

A Madame le DOCTEUR FONCK-CUSSAC
Chef de Travaux
Assistante des Hôpitaux

Avec beaucoup de compétence elle nous a aidé à
rédiger l'anatomiepathologique de ce travail.
Nous l'en remercions très sincèrement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX D'AMIENS

Monsieur le Professeur BERNASCONI

Monsieur le Professeur GALIBERT

Monsieur le Professeur LORRIAUX

Monsieur le Professeur MIZON

En remerciement pour l'enseignement médical
et chirurgical qu'ils nous ont donné au cours
de nos premières années d'étude.

Monsieur le Professeur Agrégé MESSERSCHMITT

Nous sommes très touché de l'accueil qu'il
nous réserve toujours dans son laboratoire
d'hématologie. Nous l'assurons de notre gra-
titude.

Monsieur le Docteur BLANCHARD

Nous avons apprécié son enseignement au cours
de notre premier stage en pédiatrie dans son
service.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici le
témoignage de notre reconnaissance.

A MES AMIS INTERNES ET EXTERNES DU SERVICE DE PEDIATRIE DE L'HOPITAL
DE CLERMONT-FERRAND

En témoignage de remerciement de l'accueil
qu'ils nous ont réservé pendant notre séjour
à Clermont-Ferrand.

A MES AMIS INTERNES ET EXTERNES DES HOPITAUX D'AMIENS

Nous avons tissé des liens solides d'amitié
durant nos études médicales.
En témoignage de toute notre affection.

A MESDAMES LES INFIRMIERES ET SAGE-FEMMES DES SERVICES DE PEDIATRIE
ET D'OBSTETRIQUE DE CLERMONT-FERRAND.

P L A N

- Introduction
- Les observations
- Description du syndrome hémolytique et urémique de l'enfant sur les plans clinique, biologique et anatomopathologique
- Modes évolutifs et éléments du pronostic
- Hypothèses physiopathologiques
- Traitement
- Conclusions
- Bibliographie

I N T R O D U C T I O N

Le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant se définit :

1°) sur le plan clinique et biologique par :

- a) un syndrome hématologique comportant une anémie hémolytique aiguë associée ou non à une thrombopénie.
- b) un syndrome rénal caractérisé par une insuffisance rénale aiguë avec hyperazotémie.
- c) des signes neurologiques.
- d) une hypertension artérielle.

2°) anatomiquement, des lésions qui peuvent être soit :

- a) une microangiopathie thrombotique rénale
- b) une nécrose corticale du rein
- c) une microangiopathie généralisée ou purpura thrombocytopénique ou maladie de MOSCHCOWITZ.

Sur le plan évolutif on doit opposer :

- a) les formes mortelles
- b) les formes curables avec ou sans séquelle.

Nous avons observé dans le service de Clinique Médicale Infantile de CLERMONT-FERRAND onze syndromes hémolytiques et urémiques de l'enfant au cours de ces douze dernières années.

Cinq observations ont été étudiées dans la thèse du Docteur BROTHIER (15) en 1964. Nous les rappelons.

Six nouveaux cas ont été observés depuis 1964.

Ces onze observations font l'objet de notre travail.

Dans une étude descriptive du syndrome hémolytique et urémique, nous comparons nos observations aux trente sept cas analysés par ROYER et ses collaborateurs (53 - 39 - 40).

Après avoir exposés les différents modes évolutifs de ce syndrome, nous essaierons de dégager les éléments du pronostic.

Les nombreuses hypothèses physiopathogéniques et l'énumération des thérapeutiques employées précèdent notre conclusion.

Dans les observations que nous allons exposer les enfants sont âgés de 5 mois à 10 mois 1/2. Nous ne parlerons pas, dans la discussion, du syndrome hémolytique et urémique de l'adulte qui est bien différent par son étiologie et son évolution, de celui de l'enfant.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

MIA... Colette, 10 mois, est hospitalisée le 27 Mai 1959 pour un syndrome fébrile avec pâleur subite, précédé et accompagné de quelques vomissements.

On note une anémie à 1 900 000 GR, avec 15 % de réticulocytes, 3 % d'érythroblastes, plus de 10 % d'hématies déformées, 60 % d'érythroblastes dans la moelle. Le foie est augmenté de volume. La rate est normale.

Le taux des plaquettes est abaissé à 64 000 sans hémorragies cutanéomuqueuses.

Le syndrome rénal comporte une albuminurie oscillant entre 2,65 g et 1,25 g par litre, une hématurie microscopique, une azotémie à 0,53, 0,47, 0,60. L'enfant reçoit trois transfusions de 200 cc. Il n'y a pas eu de corticothérapie. L'ensemble évolue vers la guérison en deux mois et demi.

Nous avons revu cette malade en 1963. L'examen clinique, hémato-
logique et rénal était strictement normal.

Conclusion :

Il n'y a pas eu de confirmation anatomique de ce syndrome hémolytique et urémique à évolution favorable qui, cliniquement et biologiquement, évoque une microangiopathie thrombotique rénale.

OBSERVATION N° 2

GOU... Yvon, 8 mois, est admis le 25/5/1963 pour diarrhée depuis 3 jours, pâleur intense (hématocrite à 8 % lors de l'entrée) et état fébrile.

Pas d'ictère mais une rate palpable, un foie débordant de deux travers de doigts le rebord costal. On note une anémie à 2 600 000 GR, 15 % d'érythroblastes, 10 % de réticulocytes, 20 % d'hématies déformées.

Le myélogramme comporte 75 % d'érythroblastes. La bilirubine reste à des chiffres proches de la normale :

14 mg le 25/5/63 - 8 mg le 5/6/63.

La thrombopénie importante (à 50 000) ne s'accompagne d'aucune hémorragie. Le caillot se rétracte mal. Le syndrome rénal se caractérise par une albuminurie à 1,50 g par litre, une hématurie microscopique, une cylindrurie granuleuse, une azotémie oscillant entre 0,70 et 1,10 g.

L'évolution, sous l'influence possible de 5 transfusions de 150 cc et d'une corticothérapie (1 mg 1/2 par kg de CORTANCYL) est favorable.

Cet enfant a été revu trois ans plus tard en parfait état et sans séquelle rénale apparente.

Conclusion :

Syndrome hémolytique et urémique d'évolution favorable. En l'absence de biopsie rénale et d'examen anatomopathologique on ne peut qu'évoquer le diagnostic de lésions de microangiopathie thrombotique du rein.

OBSERVATION N° 3

GLE... Michel, 8 mois, est hospitalisé le 8 Juin 1963 pour vomissements et hématurie.

Cliniquement, le tableau se résume à une pâleur intense, sub-ictérique avec fièvre, splénomégalie et ecchymoses de la jambe gauche, de la cuisse droite et de l'abdomen.

L'anémie est à 2 700 000 GR avec 5 % d'érythroblastes, 10 % de réticulocytes, 15 % d'hématies déformées et une érythroblastose médullaire à 45 %.

On note une thrombopénie à 100 000. Le caillot est irrétractile. Ici encore, albuminurie, cylindrurie granuleuse, hématurie macroscopique puis microscopique. Azotémie à 1,19 g.

L'enfant reçoit 5 transfusions (200, 100 et 3 fois 150), 10 mg de cortancyl par jour durant 50 jours, de la tétracycline. L'amélioration ne tarde pas.

Il a été revu le 12/9/63, soit 3 mois après le début, en bon état clinique et biologique.

Conclusion :

Le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique d'évolution favorable ne fait pas de doute. Nous regrettons de ne pas connaître la lésion histologique en cause. Il s'agit vraisemblablement d'une microangiopathie thrombotique rénale.

OBSERVATION N° 4

GLA... Gilles, 5 mois, sans antécédent notable, est hospitalisé le 10/7/1963 pour diarrhée aiguë fébrile sans grande deshydratation, précédant de 24 heures l'apparition d'un syndrome anémique et de signes neurologiques (coma convulsif).

La NFS donne 2 500 000 GR, 10 % de réticulocytes, 15 % d'hématies déformées. Le myélogramme comporte 42 % d'érythroblastes. Le tableau est donc celui d'une anémie hémolytique avec sub-ictère, rate palpable, mais sans hépatomégalie et selles orangées contenant de grandes quantités de bilirubine.

Le deuxième jour, le chiffre des plaquettes est de 130 000. Ce n'est que le 14/7 qu'on note une thrombopénie franche à 50 000, sans que la crase sanguine soit modifiée et qu'apparaissent des signes hémorragiques. Il convient d'insister sur le syndrome rénal observé : oligurie à 100 - 75 cc, albuminurie à 5 g par litre, cylindrurie granuleuse, hématurie microscopique. L'azotémie déjà élevée (2,30 g à l'admission) atteint 4,20 g le 17/7.

L'état s'aggrave d'ailleurs rapidement. Les convulsions persistent (le LCR et le FO n'étant pas modifiés). L'EEG met en évidence un rythme delta massif, et monomorphe (ondes d'un cycle par seconde). Les perturbations ioniques persistent en dépit des essais de rééquilibration (pH 6,95, réserve alcaline 5 volumes).

L'anémie s'accentue malgré corticothérapie et transfusions (4 fois 100 cc) et la mort survient le 18/7 soit 8 jours après le début.

Conclusion :

La vérification anatomopathologique nous permet de conclure à une microangiopathie thrombotique rénale. On note de plus un infarctissement hémorragique très étendu dans la région médullaire à la base des pyramides. Ces mêmes troubles vasomoteurs sont retrouvés au niveau du cerveau sans que l'on puisse mettre en évidence des thromboses vasculaires.

OBSERVATION N° 5

BOU... Ghislaine, 7 mois et demi, est hospitalisée le 3/10/59 dans le service pour diarrhée. Cinq jours après, les signes digestifs ont disparu mais survient alors un clocher thermique à 39° en même temps que l'enfant pâlit brusquement, en quelques heures.

L'anémie est à 2 650 000 GR avec une réticulocytose à 2,5 %, une érythroblastose médullaire à 60 %, 10 % d'hématies déformées, 8 mg par litre de bilirubine indirecte, sans stercobilinogène fécal.

Trois jours après apparaît un syndrome hémorragique avec hématomes aux points de piqûres, hématurie et méléna, thrombopénie à 120 000, irrétracibilité du caillot.

Les urines, de volume normal, contiennent en plus des hématies, des cylindres granuleux et de l'albumine. L'urée sanguine oscille entre 1,36 et 2,20 g.

Le onzième jour des convulsions subintrantes et une dyspnée de type Cheyne Stokes précèdent de 24 heures la mort. La vérification anatomique en raison de l'opposition de la famille, n'a pu porter que sur les reins. Il n'y a pas eu de corticothérapie mais 5 transfusions de 100cc qui n'ont pas fait remonter le nombre des globules rouges.

L'étude anatomopathologique du rein nous permet de mettre en évidence des lésions thrombotiques vasculaires auxquelles s'ajoutent des petits foyers de nécrose ischémique au niveau du cortex rénal. De plus on note un infarctus hémorragique de la région médullaire.

Conclusion :

Syndrome hémolytique et urémique à évolution mortelle dû à une nécrose corticale du rein.

OBSERVATION N° 6

L'enfant CAI... Claire, âgée de dix mois et demi, rentre dans le service le 1er Aout 1966 pour anémie hémolytique.

I - Antécédents

Dans les antécédents familiaux il n'y a pas de pathologie notable.

Claire est la première enfant. Elle est née à terme après une grossesse normale et un accouchement eutocique. Elle pesait 3,600 kg à la naissance. Elle s'est développée normalement.

Elle a été vaccinée contre la variole et la recherche préalable d'albuminurie avait révélé des traces.

II - L'histoire de la maladie

Le 26 Juillet 1966 Claire a une diarrhée banale mais qui persiste. Les selles sont orangées.

Le 29 Juillet 1966 les parents constatent que l'enfant est pâle, anoractique et abattu. Ils découvrent de nombreuses ecchymoses. Les urines sont rouges "porto".

Le 31 Juillet les urines s'éclaircissent mais l'état général s'altère.

Le 1er Aout 1966 Claire est hospitalisée.

III - Examen à l'entrée

A) L'interrogatoire des parents ne permet pas de retrouver une cause toxique à cette hémolyse brutale sinon des émanations de peinture fraîche huit jours avant le début des troubles digestifs.

B) Un bilan pratiqué de suite montre :

1) une anémie hémolytique traduite cliniquement par la pâleur et des ecchymoses et confirmée biologiquement :

a- numération globulaire-formule sanguine :

Hte 17

Hb 42 %

G.R. : 2 100 000

- . anisocytose et poikilocytose
- . hématies fragmentées
- . hématies en cimier de casque.

G.B. : 19 000

polynucléaires neutrophiles 35 %
 polynucléaires éosinophiles 3 %
 lymphocytes 57 %
 monocytes 2 %

Métamyélocytes neutrophiles 1 %

Myélocytes neutrophiles 2 %

Erythroblastes acidophiles 9 %

b- Réticulocytes 3 % puis 20 % le lendemain

c- Résistance globulaire

hémolyse initiale : 6

hémolyse totale : 2,6

Fragilité osmotique augmentée.

d- Bilirubine : 14 mg/l

e- Fer sérique : 300 γ

f- Etude immuno-hématologique (Professeur DAUSSET) négative.

g- Le myélogramme montre une érythroblastose considérable et des mégacaryocytes peu nombreux.

h- Absence de pigments et sels biliaires dans les urines.
 Absence d'urobiline.

2) Un syndrome rénal modéré :

a- Diurèse normale (450 cc + des pertes)

b- Urée sanguine : 0,87 mg/l

c- Albuminurie : 0,75 g/l

d- Débit minute : 320 hématies/mm³
 2 leucocytes/mm³

e- Urée urinaire : 14 g/l

3) Une thrombopénie : 66 000 plaquettes

4) Une tension artérielle maxima un peu élevée : 8,5

5) Les autres examens (bilan ionique, fond d'oeil, température) sont normaux.

C) Le traitement donné en urgence comprend :

1) une transfusion de 250 cc

2) Penex tilline : 1 million pendant 18 jours

3) Cortancyl : 20 mg pendant 5 jours puis diminution progressive avec arrêt au 18e jour.

D) L'évolution est rapidement satisfaisante.

1) L'anémie se répare grâce aux quatre transfusions (500 cc de sang au total) :

3 400 000 GR le 4 Août
 3 150 000 GR le 8 Août
 3 300 000 GR le 10 Août (réticulocytes = 15 %)
 3 900 000 GR le 16 Août

2) Le syndrome rénal évolue favorablement :

La diurèse est normale.
 L'albuminurie varie de 1 g à 0,50 g au tube d'Esbach.
 L'urée sanguine baisse :

0,60 g/l le 3 Août
 0,50 g/l le 5 Août
 0,40 g/l le 8 Août

3) La numération des plaquettes se normalise :

110 000 le 5 Août
 310 000 le 10 Août
 300 000 le 16 Août.

4) Sur le plan clinique l'amélioration est parallèle. Les téguments se recolorent. L'état général est meilleur. La palpation de l'abdomen met en évidence une hépatomégalie non retrouvée à l'entrée.

L'enfant sort le 19 Août après 19 jours d'hospitalisation.
 Seules persistent des traces d'albumine.

Claire est revue régulièrement à la consultation :

- Le 14 Septembre 1966

Les parents n'ont noté aucun élément pathologique depuis sa sortie : pas de fièvre, ni de troubles digestifs, ni de pâleur anormale. L'examen clinique est normal.

La protéinurie a disparu. La numération globulaire, la formule sanguine ainsi que la numération des plaquettes sont normales :

G.R. : 4 500 000
 G.B. : 13 200 avec 40 % de polynucléaires neutrophiles
 plaquettes : 270 000.

- Le 8 Mars 1967

Cliniquement Claire est en parfaite santé. La T.A. est à 10/6. La croissance est normale.

Les examens d'urine ne montrent ni albuminurie ni hématurie ni pyurie ni cylindrurie.

- Le 22 Juillet 1968

Claire semble tout à fait guérie de son syndrome hémolytique et urémique. Depuis deux ans, elle n'a présenté aucun signe anémique, ni rénal ni hémorragique.

Elle a reçu le vaccin antipoliomyélitique par voie buccale.

L'examen clinique est normal : la TA. est à 11 - 6. La numération globulaire-formule sanguine est normale.

L'urée sanguine est un peu élevée : 0,53 g/l.

Les clearances de la créatinine et l'élimination de la P.S.P. sont abaissées.

La densité urinaire après épreuve de concentration est correcte.

L'examen cyto bactériologique est normal.

- le 23 Juin 1970

Un nouveau bilan clinique et biologique est pratiqué. La T.A. est à 10 - 6. Il n'y a pas d'albuminurie et les examens de la fonction rénale sont normaux (urée sanguine, épreuve de dilution-concentration, épreuve d'élimination de la P.S.P., débit d'hématies-leucocytes minute). Seule la clearance de la créatinine est abaissée.

Conclusion :

Les éléments cliniques et biologiques nous permettent de porter le diagnostic de microangiopathie thrombotique rénale à évolution favorable sans séquelle, malgré l'absence de preuve histologique.

PLAQUETTES

300 000
200 000
100 000

CAI... Claire

4 M

G.R.

3 M

2 M

1 M

T.A.
maxima

15

10

5

4

Urée

3

2

1

Diurèse

Normale

Albuminurie

♦♦ 0,75 0,40 0,60 0,50 0,90 1,50

SANG

250 cc 100 cc 30 cc 100 cc

Cortancyl

Penexilline

1-VIII-66

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

OBSERVATION N° 7

L'enfant DEB... Olivier est hospitalisé le 3 Décembre 1967 à l'âge de 9 mois pour convulsions.

I - Antécédents

Pas d'antécédent pathologique dans la famille.

Olivier est le deuxième enfant. Il est né au terme de 8 mois 1/2 après une grossesse satisfaisante et un accouchement normal. Il pesait 2,860 kg à la naissance.

Olivier a été traité par du Médrol pour des troubles respiratoires asthmatiformes. Il n'a reçu aucune vaccination.

II - L'histoire de la maladie

Le 30 Novembre 1967 débute une diarrhée importante avec dix selles liquides et vertes en quelques heures. La température est à 38°.

Le 1er Décembre 1967 : devant la persistance de la diarrhée l'apparition de vomissements avec glaires le médecin ordonne un traitement comprenant : Febrectol, Ercefuryl, Coliphilus, Piptal pédiatrique phénobarbital.

Le 3 Décembre 1967 Olivier vomit à chaque repas et a six selles diarrhéiques dans la journée. Il est prostré, ne tient plus assis. Sa mère note une certaine pâleur.

Vers 13 heures il convulse pendant 10 minutes. La température est à 38°5. Le médecin pratique une injection intramusculaire de 4 cg de Gardénal et fait hospitaliser l'enfant.

III - L'examen à l'entrée le 3 Décembre 1967A) Clinique :

Hyperthermie à 38°3

Pâleur importante

Somnolence : l'examen neurologique est normal

Hépatomégalie

Pas de splénomégalie

Une ecchymose sur l'avant-bras gauche

Pas de purpura

La tension artérielle maxima est à 6

L'examen cardiovasculaire révèle une tachycardie sinusale à 120. Il n'y a pas de cardiomégalie à la radioscopie.

Pas de signe de deshydratation malgré la diarrhée et les vomissements.

B) Les examens complémentaires confirment l'anémie et mettent en évidence des signes rénaux.

1) dans les urines qui sont très rares on retrouve :

albuminurie ++
glycosurie +

2) dans le sang :

urée : 2,20 g/l
Hématocrite : 22
Glycémie : 1,80 g/l
Calcémie : 3,8 mEq/l
Bilirubine indirecte : 6 mg
Bilan ionique normal
Leucocytose 18 500/mm³.

3) la ponction lombaire ramène un liquide clair non hypertendu contenant :

4 éléments blancs par mm³
0,37 g/l de protéines
1,10 g/l de glucose.

4) En raison de la fièvre une hémoculture est faite. Elle a isolé un staphylocoque non pathogène.

C) Le traitement mis en oeuvre dès les résultats de ce premier bilan comprend :

1) Transfusions de sang isogroupe isoRhésus : 100 cc

2) Sérum bicarbonaté : 150 cc

3) Sérum glucosé : 1 litre en perfusion

4) Des antibiotiques : Pénicilline 5 M
Colimycine 500 000 unités
Solnicol 0,35 g.

IV - L'évolution clinique et biologique est rapidement inquiétante confirmant le diagnostic de néphro-anémie fait déjà le 4 Décembre 1967.

A) Le syndrome anémique s'accroît :

1) Olivier est de plus en plus pâle

2) La numération globulaire-formule sanguine :

Hb : 6,9 g/100ml
G.R. : 3 000 000, anisocytose, poikilocytose, hypochromie
G.B. : 15 700
polynucléaires neutrophiles 75 %
lymphocytes 21 %
monocytes 4 %

B) Le syndrome urinaire s'aggrave :

- 1) anurie et prise de poids de 500 g en 18 heures
- 2) urée sanguine à 2,16 g/l.

C) Il n'y a pas de thrombopénie

Plaquettes : 200 000.

D) Des signes de défaillance cardiaque avec hypertension artérielle complètent le tableau :

- 1) T.A. maxima : 13
- 2) Auscultation cardiaque : le coeur bat à 120 pulsations par minute. Il n'y a pas de galop mais semble irrégulier.
- 3) E.C.G. : l'axe est à gauche et on note un début de surcharge ventriculaire gauche associée à un bloc de branche gauche incomplet.
- 4) Radioscopie : pas de cardiomégalie.

E) Le bilan électrolytique est perturbé mais l'enfant est en perfusion :

- 1) hyperkaliémie : 6,2 mEq/l
- 2) hyponatrémie : 130 mEq/l
- 3) Calcémie normale : 4,2 mEq/l
- 4) Phosphorémie : 110 mg/l
- 5) Phosphatases alcalines : 6,5 U.B.
- 6) Réserve alcaline : 36 vol. %

F) Les possibilités thérapeutiques sont limitées en raison de l'état gravissime de l'enfant. Le néphrologue consulté décide de ne pas entreprendre d'épuration extrarénale.

Une nouvelle transfusion de 150 cc de sang n'améliore pas l'anémie. Un nouveau bilan est fait le même jour à 12 heures.

La numération globulaire-formule sanguine montre l'inefficacité des transfusions :

Hb : 5,9 g/100 ml
 G.R. : 2 500 000, anisocytose, poikilocytose, hypochromie.
 G.B. : 17 000
 Polynucléaires neutrophiles : 50 %
 Lymphocytes : 44 %
 Monocytes : 6 %.

Les plaquettes restent constantes : 200 000.

La T.A. maxima = 10.

La mort survient une heure plus tard par défaillance cardiaque due à une fibrillation ventriculaire après 24 heures d'hospitalisation.

V - Une vérification anatomique a pu avoir lieu. Tous les organes ont été examinés au laboratoire d'anatomopathologie par Madame FONCK.
Examen n° A 114-67.

A) Reins

1) Macroscopiquement les reins pèsent 70 à 75 g. A la coupe on note un infarctus hémorragique massif et bilatéral de la médullaire. Cet infarctus diffuse dans le cortex au niveau des pyramides.

2) Histologiquement il existe des lésions de nécrose ischémique extrêmement importantes, bilatérales du cortex rénal. Seules les silhouettes glomérulaires sont conservées. En effet, les éléments cellulaires épithéliaux et endothéliaux sont détruits. Dans les anses vasculaires et surtout les artérioles afférentes (figure 1), on trouve quelques thrombi fibrineux.

Ces mêmes thrombi se retrouvent également dans les artérioles interlobulaires. De plus, à ce niveau existe une stase sanguine extrêmement importante avec diapédèse des globules rouges dans les espaces interstitiels.

Les cellules épithéliales des tubes contournés proximaux sont en nécrose acidophile totale.

Enfin il existe un infarctus massif de la zone médullaire caractérisé par une stase vasculaire associée à une diapédèse de globules rouges dans les espaces interstitiels.

B) Foie

Il est de structure sensiblement normale à l'exception d'une discrète stéatose.

C) Rate

Elle possède une capsule épaissie, dense, fibreuse. Les parois artériolaires centrocorpusculaires sont également épaissies. La pulpe blanche est modifiée. En effet, les corpuscules de Malpighi sont peu nombreux et ceux qui persistent sont souvent atrophiques. La pulpe rouge est congestive et possède des cordons associés riches en dépôts de pigments ferriques. Par contre je n'ai pas retrouvé de thrombi fibrineux.

D) Cerveau

Après recoupe en série des fragments prélevés et coloration histologique appropriée, j'ai pu mettre en évidence dans quelques petits vaisseaux de type capillaire des petits thrombi, soit fragmentés sous forme de petites masses arrondies, soit homogènes oblitérant toute la lumière. Par contre je n'ai pas retrouvé de lésion hémorragique ni de phénomène ischémique (figures 3 et 4).

Conclusion :

Cliniquement la maladie réunit tous les signes de la nécrose corticale.

La vérification anatomique confirme ce diagnostic. L'association de nécrose corticale et d'infarctissement hémorragique des pyramides permet de rapprocher notre observation de celle décrite par MEGEVAND-WYSS et THELIN (54).

Mais la mise en évidence de thrombi fibrineux dans les artérioles cérébrales est le témoin d'une maladie microangiopathique généralisée.

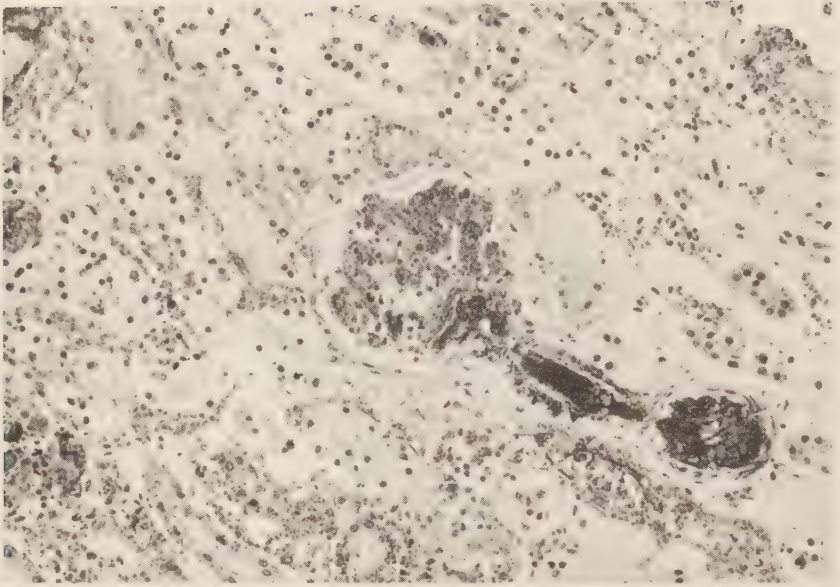


Figure 1 : foyer de nécrose ischémique corticale. Dans la région centrale de l'image, silhouette glomérulaire avec thrombus fibrineux dans l'artériole afférente et l'artère interlobulaire (coloration de Mallory) Gr x 16.

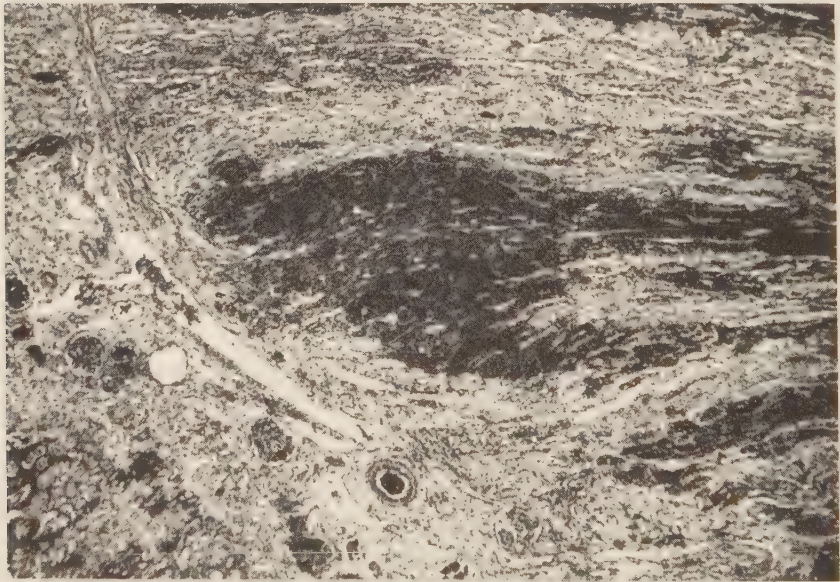
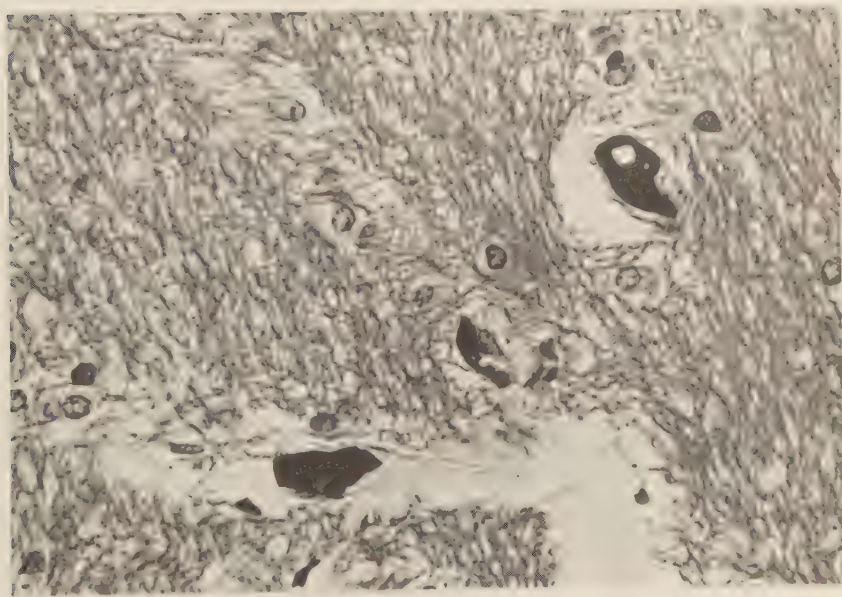
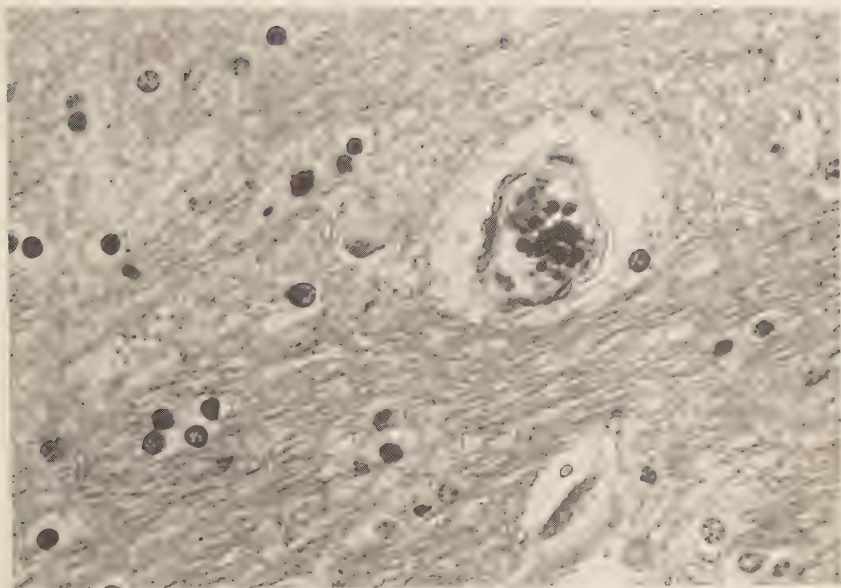


Figure 2 ; infarctus massif de la médullaire (coloration H.E.) Gr x 8.



Figures 3 et 4 : Microthrombi fibrineux dans les capillaires cérébraux.
(coloration de Mallory) Gr x 40.

PLAQUETTES

300 000
200 000
100 000

DEB... Olivier

G.R.
4 M
3 M
2 M
1 M

T.A.
maxima
15
10
5

Urée

Diurèse

Albuminurie

Sang

Cédilanide IV..

Pénicilline

Colimycine

Salnicol

Oligurie Anurie

+

100 cc 150 cc

1/3 A

0

1 2 3

OBSERVATION N° 8

L'enfant MAR... Dominique est hospitalisé le 25 Avril 1967 à l'âge de 7 mois pour pâleur et hématurie.

I - Antécédents

Les parents et la fratrie sont en bonne santé.

Dominique est le 3e enfant de la famille. Il est né à terme après une grossesse et un accouchement normal. Il pesait à la naissance 3,100 kg.

Sa croissance a été normale. Il a eu une rhinopharyngite à l'âge de 1 mois.

Il a reçu le B.C.G. à la naissance et le Tétracoq en Mars 1967. La 2e injection de ce vaccin est faite le 12 Avril 1967.

II - Histoire de la maladie

Le 21 Avril 1967 Dominique a la diarrhée. Les selles sont fréquentes (5 dans la journée) de coloration normale. Les urines paraissent foncées. La température est à 38°.

Le 22 Avril 1967 la fièvre est élevée. Dominique est pâle. Les selles sont toujours diarrhéiques.

Le 23 Avril 1967 les urines paraissent très foncées. L'enfant vomit et reste très pâle. Il est hospitalisé le 25 Avril 1967.

III - Examen à l'entrée le 25 Avril 1967A) Clinique :

- hyperthermie modérée : 37°8
- poids : 8 800. Pas d'œdème ni de deshydratation
- pâleur intense des téguments
- absence d'ictère
- des ecchymoses au visage
- les urines sont franchement hémorragiques
- les selles sont de couleur orangée
- pas d'hépatomégalie ni d'adénopathie
- la rate est palpable à bout de doigt.

B) Les examens complémentaires révèlent :

1) Une anémie sévère

a) numération globulaire-formule sanguine :

Hb : 45 %

G.R. : 2 400 000

anisocytose, polychromatophilie

4,5 % de schizocytes

G.B. : 16 000

polynucléaires neutrophiles : 45,5 %

polynucléaires éosinophiles : 2,5 %

lymphocytes : 24,5 %

monocytes : 17 %

Métamyélocytes : 1 %

Myélocyte neutrophile : 3,5 %

Normoblastes polychromatophiles : 2,5

Normoblastes orthochromatiques : 3 %

Plasmocytes : 0,5 %

b) Réticulocytes 180 000

c) Médullogramme : la moelle est très riche en particulier dans la série rouge. Les érythroblastes sont normaux.

d) Bilirubine indirecte : 8 mg/l

e) Fer sérique : 120 γ /100 ml

f) Test de Coombs direct négatif.

2) Une thrombopénie

Plaquettes 60 000

3) Un syndrome rénal

Albuminurie

Hématurie

Urée sanguine = 1,26 g/l

Cytobactériologie urinaire : très nombreuses hématies, nombreux cylindres granuleux et granulo-hyalins, absence de germes.

4) Une hypertension artérielle = 13 de maxima

5) Le liquide céphalo-rachidien est normal

6) Les hémocultures sont négatives.

7) Le complexe prothrombinique = 88 %

Prothrombine vraie : 100 %

Proaccélérine : 100 %

Proconvertine + Facteur Stuart : 100 %.

C) Le traitement comporte :

1) Transfusions de sang : 150 cc

2) Par voie endoveineuse :

a) des antibiotiques : colimycine et pénicilline

b) de l'hydrocortisone : 75 mg/jour.

IV - Evolution

Le 26 Avril 1967

A) L'anémie s'aggrave

La numération globulaire-formule sanguine est la suivante :

Hb : 9,1 g/100 ml

C.R. : 3 100 000

G.B. : 27 000.

D) La thrombopénie est importante

Plaquettes = 60 000

E) Le bilan ionique est perturbé

K : 6,9 mEq/l

Na : 124 mEq/l

Ca : 3,4 mEq/l

L'enfant meurt dans la nuit du 27 au 28 Avril 1967 après avoir présenté plusieurs crises convulsives généralisées.

V- Une vérification anatomique avec étude anatomopathologique (n° A 57-67) a pu être faite par Madame FONCK. L'examen neuropathologique (E 291) a été fait à Paris par le Professeur ESCOURROLLE.

A) Reins : histologiquement il existe dans ces reins trois types de lésions :

1) dans les glomérules : on trouve de très nombreux thrombi fibrineux localisés soit dans l'artériole afférente, soit dans les anses floculaires. A ces thrombi fibrineux sont associés une dilatation capillaire avec stase, une turgescence des cellules endothéliales et un épaississement discret des membranes basales. Enfin, dans la chambre glomérulaire, on note fréquemment la présence d'exsudats acidophiles vraisemblablement de nature protéique.

2) dans les tubes proximaux : les cellules épithéliales sont extrêmement riches en lysosomes et renferment également quelques vacuoles apicales. Les collecteurs contiennent d'assez nombreux cylindres de type hyalin.

3) enfin, dans les espaces interstitiels on note une stase vasculaire extrêmement importante, en particulier dans la région médullaire, mais également dans la zone corticale.

B) Pancréas : il est sensiblement normal en ce qui concerne les structures glandulaires. Par contre dans les espaces interstitiels j'ai pu mettre en évidence quelques thrombi fibrineux dans les vaisseaux de très petit calibre (figure 5).

C) Myocarde : il ne présente pas de particularité de structure. Toutefois il existe une congestion vasculaire assez importante.

E) Poumons : seules ont été notées des lésions d'alvéolite oedémateuse non spécifique.

F) Thymus, ganglions lymphatiques, surrénales présentent des lésions de dégénérescence cellulaires comme on l'observe habituellement dans la réaction générale non spécifique après stress.

G) Foie - Rate : on retrouve également une stase vasculaire assez importante mais aucun thrombi fibrineux.

H) Cerveau (Professeur ESCOURROLLE)

- 1) le cerveau ne présentait à la coupe aucune lésion particulière. Il n'existait pas en particulier de lésions hémorragiques. Aucune malformation cérébrale ou vasculaire n'a été observée. Le cercle de Willis était notamment de disposition normale.
- 2) L'examen microscopique a porté sur plusieurs régions (noyaux gris, thalamus et corne d'Ammon droite, protubérance et cervelet, protubérance haute, bulbe moyen). Sur aucune de ces formations il n'a été observé de lésions vasculaires. Il n'existe pas de lésions hémorragiques microscopiques ni de phénomènes ischémiques localisés. Il existe une congestion vasculaire veineuse et capillaire assez importante de certaines régions de la substance blanche et probablement en rapport avec des troubles respiratoires terminaux. Quelques altérations neuronales terminales ont été observées dans le cortex temporal et au niveau des cellules de Purkinje et sont de même nature que les anomalies vasculaires signalées.

Conclusion :

Microangiopathie thrombotique généralisée ou maladie de Moschcowitz à évolution rapidement mortelle, confirmée par la présence de thrombi fibrineux au niveau des reins et du pancréas.

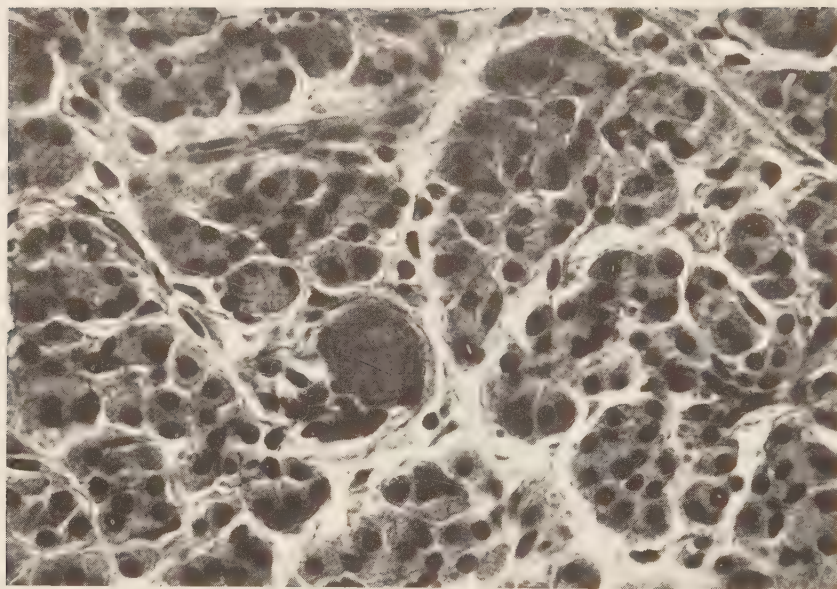


Figure 5 :

Pancréas : dans la région corticale de l'image, petits capillaires dont la lumière est totalement oblitérée par un thrombus fibrineux (coloration H.E.)
Gr x 40.

PLAQUETTES

200 000

100 000

MAR... Dominique

4 M

G.R.

3 M

2 M

1 M

15

T.A.
maxima

10

5

4

Urée

3

2

1

Diurèse

125 cc 250 cc ≈ 0

Albuminurie

+

Sang

150 cc 150 cc

Corticoïdes

Pénicilline

Colimycine

25 Avril

1967

0

1

2

3

4

OBSERVATION N° 9

L'enfant LEP... Gilbert âgé de 7 mois est hospitalisé le 24 Avril 1968 pour diarrhée et vomissements.

I - Antécédents

Pas d'antécédent pathologique dans la famille.

Gilbert est né à terme le 26 Septembre 1967. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés de façon normale. Il pesait 3,480 kg à la naissance.

Dans les antécédents pathologiques on note une dermatose à l'âge de 1 mois.

II - Histoire de la maladie

Le 15 Avril 1968 Gilbert présente une diarrhée banale sans deshydratation qui cesse grâce au traitement comprenant :

Coliphillus
Furoxane
Viscéralgine
Arobon.

Le 21 Avril 1968 l'enfant vomit un peu.

Le 23 Avril 1968 : intolérance gastrique absolue ne cédant pas au traitement mis en oeuvre :

Diaspasmyl
Biolactyl
Potassion.

Dans la journée l'enfant est apyrétique mais un peu dyspnéique et adynamique. La famille note le pâleur et la rareté des urines.

Le 24 Avril 1968 : devant la persistance des vomissements Gilbert est hospitalisé.

III - Examen à l'entrée le 24 Avril 1968 révèle :

A) Une anémie grave d'origine hémolytique :

1) la pâleur est intense

2) la numération globulaire-formule sanguine montre :

HB : 5,2 g/100 ml

G.R. : 1 800 000

- anisocytose poikytocytose
- schizocytose - Dystrophie érythrocytaire nette avec hématies en cimier de casque.

G.B. : 4 400

polynucléaires neutrophiles : 58 %

polynucléaires éosinophiles : 1 %

Lymphocytes : 36 %

Monocytes : 5 %

1 normoblaste acidophile pour 100 leucocytes.

- 3) Bilirubine : 30 mg/litre le 24 Avril
70 mg/litre le 25 Avril
- 4) Absence d'urobilinène
- 5) Réticulocytes : 20 %
- 6) Test de Coombs : négatif
- 7) Recherche d'anticorps irréguliers : négatif
- 8) Médullogramme : la moelle est très riche. La série normoblastique est hyperplasée avec des signes d'hypochromie des normoblastes orthochromatiques. A signaler : le réticulum de la moelle paraît relativement abondant et très eosinophile.

B) Un syndrome rénal sévère :

- 1) oligo-anurie : 70 cc/24 heures avec 12 g/l d'urée urinaire
- 2) urée sanguine : 4,35 g/l
- 3) albuminurie : ++
- 4) cytologie urinaire : des cylindres hyalins et granulo-hyalins, d'assez nombreux leucocytes, de rares hématies, quelques cellules pyétiqes.

C) Une hypertension artérielle = 13 de maxima.

D) La numération des plaquettes est normale :

250 000 le 24 Avril

200 000 le 25 Avril

180 000 le 27 Avril

Les mégacaryocytes sont normaux à l'examen de la moelle.

E) Des troubles hydroélectrolytiques et acidosiques :

Na : 148 mEq/l

K : 6,7 mEq/l

Cl : 85 mEq/l

R.A. : 13

F) Un déséquilibre phosphocalcique :

Calcémie : 3,2 mEq/l

Phosphorémie : 126 mg/l

Phosphatases alcalines : 4 U.B.

G) Le traitement en urgence se compose de :

- 1) une purée de globules : 150 cc
- 2) une perfusion contenant : un antibiotique : Pénicilline 1 million
du calcium : 2 g de gluconate.

IV - L'évolution est sévère

Du 25 Avril 1968 au 28 Avril 1968 l'insuffisance rénale est majeure aussi entreprend-on une dialyse péritonéale qui fait baisser l'urée sanguine à 2,50 g et le potassium à 4,6 g. La T.A. maxima est de 14.

Des crises convulsives apparaissent. Elles sont suivies de somnolence et gémissements.

L'électroencéphalogramme est perturbé : "l'activité électrique est caractérisée par une polyrythmie lente comportant des fréquences moyennes thêta. La réaction est assez faible dans l'ensemble. A plusieurs reprises on observe des bouffées d'ondes lentes delta, sinusoïdales d'aspect transmis. Aucune assymétrie nette n'est décelable."

Conclusion : altération diffuse de l'électrogénèse avec dysfonctionnement des structures profondes".

Le traitement de cette crise convulsive est fait d'urgence :

- Gardéniol 4 cg I.M.
- Gluconate de Ca 0,5 IV x 2.

Le 26 Avril 1968 :

- des hématémèses apparaissent
- l'enfant a perdu un peu d'œdème
- l'urée sanguine remonte à 3,32 g/l
- la T.A. maxima est à 16.

Le 27 Avril 1968 :

- l'urée est à 1,62 g/l
- la numération globulaire-formule sanguine montre une anémie et une hyperleucocytose :

Hb : 11 g/100 ml
G.R. : 3 700 000
Réticulocytose 8 %
G.B. : 50 000.

- la numération des plaquettes est normale : 180 000.

Le 28 Avril 1968 :

- le bilan est meilleur
- urée sanguine à 1,12 g/l
- l'enfant est calme et conscient
- la leucocytose est élevée : 24 000
- la bilirubine = 9 mg/l
- on arrête la dialyse péritonéale.

Le 29 Avril 1968 :

- l'enfant est calme et réveillé
 - mais la diurèse est faible (10 cc ce jour-là)
 - l'urée sanguine augmente : 1,46 g/l
 - l'anémie persiste :
- G.R. : 3 000 000
Hb : 9 g/100 ml

- Gilbert reçoit une transfusion de 50 cc de globules.

Le 30 Avril 1968 :

- l'état général s'altère. On note des hématuries.
- l'oligurie est importante (90 cc/24 h)
- l'hypertension artérielle se chiffre à 16 pour la maxima.

Le 1er Mai 1968 :

- l'enfant meurt dans un tableau d'anurie et d'hématuries sans rechute d'hémolyse .
- l'urée sanguine était égale à 2,16 g/l;
- il n'y a pas eu de vérification anatomique.

Conclusion :

En l'absence de document histologique et sur les seuls signes cliniques et biologiques il semble s'agir d'une nécrose corticale à cause de la symptomatologie rénale sévère et de l'évolution rapidement mortelle.

Les signes neurologiques sont sans doute dans ce cas en rapport avec l'anurie et les troubles hydroélectrolytiques.

PLAQUETTES

300 000
200 000
100 000

LEP... Gilbert

G.R.

4 M
3 M
2 M
1 M

T.A.
maxima

15
10
5

Urée
g/l

4
3
2
1

Diurèse

75 cc 50 cc 10 cc 100 cc 15 cc

Albuminurie

++

E.E.R.

Sang

150 cc

50 cc

Corticoïdes

24/4/68-

0

1

2

3

4

5

6

7

OBSERVATION N° 10

L'enfant MAU... Alexandre est hospitalisé le 24 Juillet 1968 à l'âge de 8 mois pour pâleur et hyperthermie.

I - Antécédents

Les parents sont en bonne santé.

Alexandre est né à terme. Le liquide amniotique était purée de poids. L'enfant pesait 2,400 kg.

Son développement psychomoteur et staturopondéral est normal.

Il a été vacciné contre la variole, a reçu le B.C.G. et le Tétracoq.

II - L'histoire de la maladie

Le 21 Juillet 1968 : l'enfant est grognon et rejette ses biberons. Sa mère remarque qu'il est pâle. Il n'a pas de fièvre.

Le Médecin prescrit Piptal et Algotropyl.

Le 23 Juillet 1968 la pâleur est très nette. Alexandre est geignard, il dort mal, refuse ses biberons et vomit l'eau sucrée buée.

Une analyse d'urine met en évidence 0,20 g/l d'albumine.

Les selles sont liquides, de couleur orangée.

Le 24 Juillet 1968 : apparition de fièvre 38° le matin
38°6 le soir

L'enfant est alors hospitalisé.

III - Examen à l'entrée le 24 Juillet 1968A) sur le plan clinique :

- pâleur très importante
- pas d'ecchymose ni de purpura
- pas d'hépatosplénomégalie
- pas d'adénopathie
- la température est égale à 38°
- l'enfant gémit sans signe neurologique associé
- l'examen somatique est normal
- la tension artérielle maxime est élevée : 10,5.

B) Un bilan est fait en urgence :

- 1) dans les urines : albuminurie

- 2) dans le sang :

Hte : 16

Urée : 1g/l

Leucocytose : 45 000

K : 4,2 mEq/l

Na : 130 mEq/l

Le test de Coombs direct est négatif.

- 3) le liquide céphalo-rachidien est normal.

C) Le traitement d'urgence comprend :

une perfusion de sérum glucosé isotonique avec Pénicilline : 3 Millions.

IV - Le 25 Juillet le bilan biologique se complète.

A) d'un tableau d'anémie hémolytique

- 1) La numération globulaire-formule sanguine montre :

Hb : 4,4 g/100 ml

G.R. : 1 900 000 . anisocytose - Poikilocytose
 . quelques schizocytes

- quelques schizocytes

G.B. : 30 000

polynucléaires neutrophiles : 50 %

polynucléaires éosinophiles : 2 %

polynucléaires basophiles : 1 %

lymphocytes : 36 %

monocytes : 8 %

myélocytes : 2 %

promyélocytes : 1 %.

Pour 10 normoblastes : 9 acidophiles
 .1 polychromatophile.

•1 polychromatophile.

- 2) Réticulocytose : 10 %

- 3) Bilirubine indirecte : 24 mg/l

- 4) Recherches immunohématologiques sont négatives.

- 5) Les selles sont de couleur orangée.

- B) Il n'y a pas de thrombopénie : plaquettes = 200 000.

- C) Les signes rénaux sont frustrés en dehors de l'urémie élevée. La diurèse est normale, mais les urines sont foncées couleur thé.

- D) Alexandre reçoit une transfusion de 150 cc de sang isogroupe isorhésus.

V - Evolution

A) L'enfant reste fébrile de son admission jusqu'au 1er Août, c'est-à-dire environ une semaine, malgré les antibiotiques : Pénicilline 3 millions par jour.

Au bout de 48 heures de perfusion il a pris 730 grammes et au 5e jour paraît infiltré d'œdème. Les perfusions sont alors stoppées. Pendant cette période la leucocytose varie :

23 400 le 26 Juillet
55 000 le 27 Juillet
15 000 le 29 Juillet.

Deux hémocultures sont faites le 29 Juillet et la deuxième met en évidence un staphylocoque pathogène résistant à la pénicilline.

Une nouvelle cytotactériologie urinaire permet d'isoler un bacille gram - résistant lui aussi à la pénicilline.

B) Le syndrome urinaire reste très modéré :

- albuminurie ++
- hématurie
- diurèse normale
- urée sanguine : 0,68 g le 26 Juillet
0,45 g le 29 Juillet

C) Le syndrome anémique se répare après la première transfusion :

- le 26 Juillet Hb : 8,6 g/100 ml
G.R. : 3 150 000
 - Puis l'enfant reçoit 80 cc de sang.
 - le 27 Juillet : Hb : 25 %
G.R. : 1 680 000
Schizocytes : 10 %
Moelle extrêmement riche avec une érythroblastose considérable.
Les mégacaryocytes sont en quantité moyenne.
La numération des plaquettes montre une thrombopénie à 130 000.
 - le 29 Juillet : on fait une nouvelle numération globulaire avant une transfusion de 60 cc de sang :
Hb : 8,5 g/100 ml
G.R. : 2 100 000
Plaquettes : 120 000
- D'autres examens complémentaires sont pratiqués et se révèlent normaux :
- E.E.G.
 - F.O.
 - cuti négative
 - Fer sérique : 130 µg/100 ml

VI - L'association de tels troubles fait évoquer le diagnostic de néphro-anémie et Alexandre reçoit à partir du 2 Août jusqu'à sa sortie 15 Mg de Cortancyl.

A) Le syndrome infectieux s'explique par la mise en évidence, dans deux cytotactériologies urinaires, les 2 et 6 Août, de l'association de coliforme, pyocyanique et salmonella avec quelques leucocytes, de nombreuses hématies et cylindres granuleux et granulohyalins. Un traitement à visée urinaire a donc été institué : Nibiol et Rifomycine.

De plus une coproculture est positive le 8 Août mettant en évidence une salmonelle du groupe B.

Deux nouvelles cytotactériologies urinaires seront négatives les 15 et 16 Août.

B) L'anémie et la thrombopénie se réparent progressivement. L'enfant reçoit une transfusion de sang de 70 cc le 2 Août.

- le 1er Août : Hb : 7,9 g/100 ml
G.R. : 2 850 000
Plaquettes : 300 000.
- le 6 Août : Hb : 10,5 g/100 ml
G.R. : 3 650 000
Plaquettes : 150 000.
- le 14 Août : Hb : 9,9 g/100 ml
G.R. : 3 300 000
- le 16 Août : Hb : 11,4 g/100 ml
G.R. : 3 850 000
Réticulocytes : 6 %.

C) La tension artérielle est élevée : 12 de maxima le 10 Août.

D) Le syndrome néphrologique se stabilise :

- albuminurie +
- hématurie *
- urée sanguine : 0,64 le 1er Août
0,68 le 6 Août
- diurèse normale.

Des tomographies des reins et une urographie intraveineuse pratiquées avant ponction biopsie rénale sont normales.

E) L'étude anatomopathologique de la biopsie rénale du 14 Août 1968 est faite par le Docteur R. HABIB :

"le fragment prélevé est minuscule. Trois glomérules sont présents. L'un d'entre eux est normal. Les deux autres ont le même aspect : toutes les parois des capillaires glomérulaires sont épaissies et les lumières capillaires comblées. Il n'y a pas de prolifération de cellules endocapillaires. Dans un glomérule, il existe en plus, des thrombi fibrinoïdes dans les lumières capillaires. La paroi d'une artère paraît épaissie.

Certains tubes sont altérés : ils sont dilatés, leur épithélium est aplati et ils contiennent un cylindre hyalin parfois même du calcium.

En conclusion : aspect évoquant une microangiopathie thrombotique. Mais en raison de la petitesse du fragment et d'une technique défectueuse il est impossible de porter un pronostic."

VII - Alexandre est sorti le 21 Août 1968.

La corticothérapie qui avait été progressivement diminuée sera continuée pendant une semaine à 5 mg par jour, puis arrêtée. L'enfant est revu le 29 Août 1971 pour un bilan qui comportait :

- numération globulaire-formule sanguine :

Hb : 14 g/100 ml

G.R. : 4 550 000

G.B. : 14 400

polynucléaires neutrophiles : 60 %

polynucléaires éosinophiles : 2 %

lymphocytes : 32 %

monocytes : 6 %.

- cyto bactériologie des urines :

rare cylindres hyalins

assez nombreuses hématies

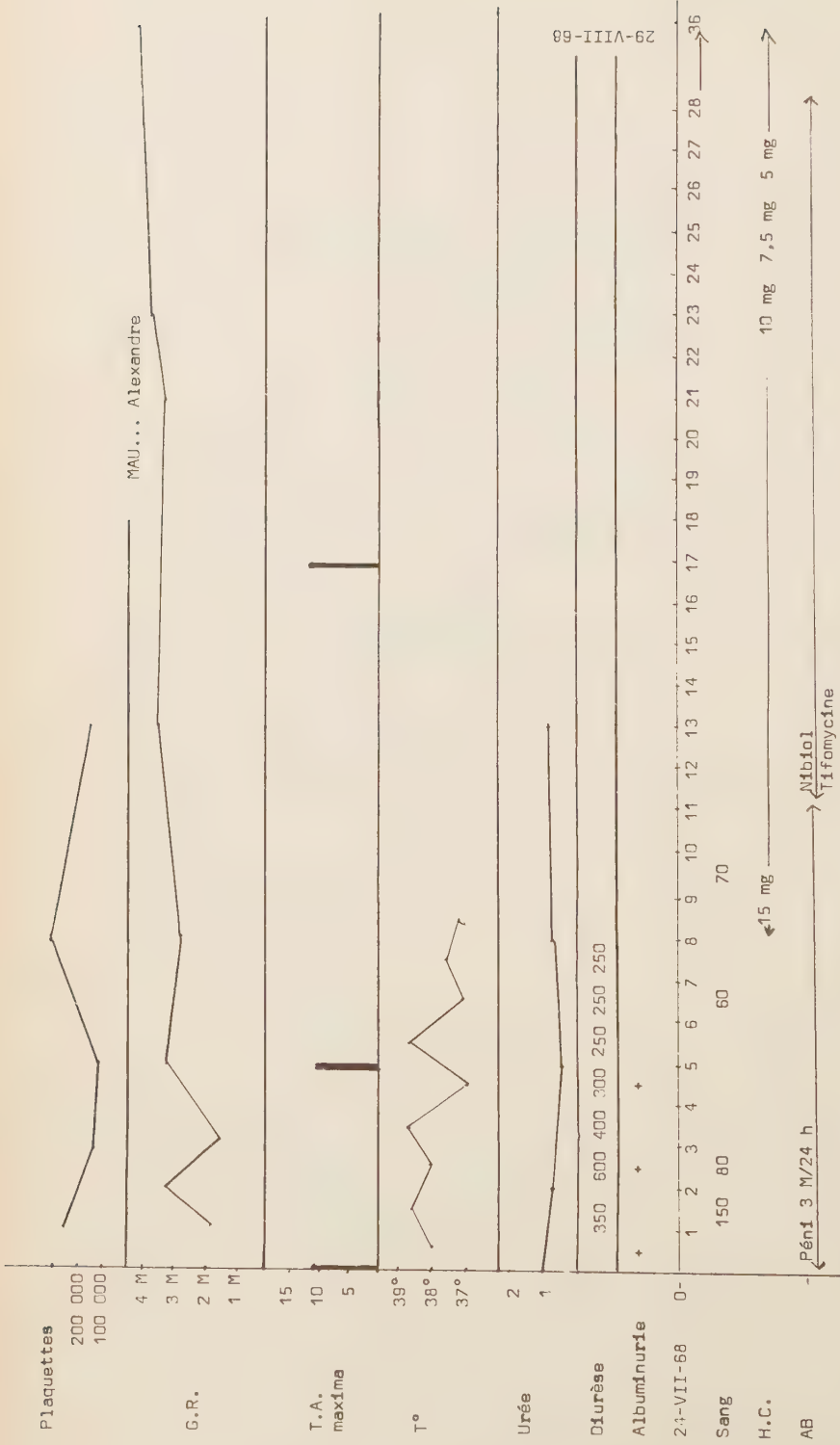
de petits amas leucocytaires

Bactériologie : Proteus et coliforme à l'examen direct et en culture.

L'enfant habitant à PARIS a été revu pour surveillance par Monsieur le Professeur ROYER : examens clinique et biologique normaux en 1969 et 1970.

Conclusion :

Microangiopathie thrombotique rénale d'évolution favorable.



Nibiol
Tifamycine

Péni 3 M/24 h

OBSERVATION N° 11

L'enfant BRU... Isabelle est hospitalisée dans la nuit du 12 au 13 Décembre 1970 à l'âge de 5 mois 1/2 pour glomérulonéphrite hématurique.

I - Antécédents

1) Dans les antécédents familiaux on apprend que le père d'Isabelle a été réformé pour "albuminurie orthostatique". La grand-mère et l'arrière grand-mère paternelles d'Isabelle ont eu des "crises d'urémie transitoires" d'étiologie non précisée.

Du côté maternel : rien à signaler.

2) Isabelle est née à terme le 29 Juin 1970 après une grossesse normale et un accouchement long mais eutocique. Elle s'est développée normalement. Elle a reçu le B.C.G. à l'âge de 2 mois et la première injection de Tétracoq à 4 mois. Les examens d'urine pratiqués avant chaque vaccination n'ont pas mis en évidence la présence d'albumine.

II - L'histoire de la maladie débute brutalement.

Le 10 Décembre 1970 : Isabelle est pâle. La température est normale. Il n'y a pas de signe digestif. Les urines sont claires et les selles normalement colorées. L'état général et la conscience en particulier sont conservés.

Le 11 Décembre 1970 : la pâleur s'accroît. L'enfant vomit et refuse toute alimentation. Les paupières sont gonflées, la face et les membres enflent. Les urines semblent rosées à la mère.

Isabelle s'agite. Des calmants lui sont administrés.

Dans la nuit du 11 au 12 Décembre 1970 : l'agitation semble en rapport avec des crises douloureuses abdominales. La température est à 38°.

Le 12 Décembre 1970 : l'enfant est gonflée d'œdème, très pâle et somnolente. Les urines sont rouges ; il ne semble pas y avoir d'oligurie. La température est à 38°5. Une analyse d'urine révèle :

- albumine : 38 g/l
- très nombreuses hématies
- nombreux cylindres granuleux
- quelques leucocytes
- présence d'Eschérichia Coli.

Le Médecin pratique, au cours de la journée, 2 injections I.M. de Gentalline 10 mg et conseille l'hospitalisation.

III - Examen à l'entrée dans la nuit du 12 au 13 Décembre 1970

Isabelle est très pâle, gonflée d'oedème : elle a pris 800 g en une semaine. Elle est très somnolente avec des périodes d'agitation sans convulsion, ni déficit apparent. On ne note pas de purpura ni d'hématome, pas d'ictère.

Les urines sont rouges et rares. Une analyse confirme la présence de sang et d'albumine.

La température est à 36°8.

L'hypertension artérielle est à 11 de maxima.

L'examen clinique est par ailleurs normal : pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie. La palpation des fosses lombaires, difficile en raison de l'oedème, ne retrouve pas de gros rein.

Le 13 Décembre le premier bilan fait en urgence nous révèle :

- urée sanguine : 3,9 g/l
- hématocrite : 8
- Na : 139 mEq/l
- K : 5,8 mEq/l
- Ca : 4,5 mEq/l

L'enfant reçoit une transfusion de 150 cc de sang isogroupe dans la nuit.

Un nouveau bilan est demandé. ON est en présence :

A) d'un syndrome anémique de nature hémolytique :

1) Numération globulaire-formule sanguine :

Hb : 6,3 g

G.R. : 2 400 000 . anisocytose, hypochromie
 . polychromatophilie
 . schizocytose importante.

G.B. : 16 800

polynucléaires neutrophiles : 45 %

lymphocytes : 52 %

monocytes : 3 %

3 normoblastes acidophiles pour 100 leucocytes

2) Réticulocytose : 84 000

3) Bilirubine : 4 mg/l

4) Les recherches immuno-hématologiques sont négatives.

B) Une thrombopénie grave

40 000 Plaquettes normales.

C) Un syndrome urinaire

Urée sanguine : 2,76 g/l

Albuminurie +

Hématurie macroscopique

Cylindrurie

Diurèse : 100 cc/24 h

Urée urinaire : 9 g/l

D) Les autres examens

Fibrine : 4,25 g/l
 Activité prothrombinique 64 %
 Urobiline négative
 Prélèvement de gorge : négatif.

E) Le traitement mis en oeuvre comporte :

- 1) une perfusion de 200 cc de glucosé pour 24 heures avec Hydrocortisone 75 mg et Totapen : 1,20 g.
- 2) Héparine 60 mg (soit 10 mg/kg).
- 3) Des dialyses péritonéales.
- 4) Des transfusions (au total Isabelle recevra 710 cc de sang en six transfusions).

IV - Evolution

Nous avons observé trois étapes évolutives :

A) Du 13 au 19 Décembre

Isabelle a été dialysée du 13 au 16 Décembre

1) On a pu observer une remontée très nette du chiffre des globules rouges et des plaquettes :

le 14 : 2 900 000 GR	60 000 plaquettes
le 15 : 3 300 000 GR	150 000 plaquettes
le 17 : 3 100 000 GR	190 000 plaquettes
le 18 : 3 200 000 GR	260 000 plaquettes.

2) L'urée sanguine a diminué :

le 14 : 2,34 g/l
 le 15 : 1,46 g/l
 le 16 : 1,04 g/l.

Puis nous avons observé une augmentation progressive de l'urémie dès l'arrêt de la dialyse :

le 17 : 1,44 g/l
 le 18 : 1,77 g/l
 le 19 : 1,92 g/l.

3) Cliniquement l'enfant restait très pâle, plus ou moins consciente avec des phases d'agitation et de somnolence, des mouvements de machonnement.

L'E.E.G. du 15-XII-70 est perturbé : "L'activité électrique est caractérisée par une altération diffuse de l'électrogénèse. On observe de rares éléments à 4, 5 cycles par seconde. Le plus souvent les tracés sont envahis par des ondes lentes, très monomorphes, bihémisphériques, sans prédominance unilatérale. Les ondes lentes sont quelquefois bloquées par les stimulations sensorielles.

Aucune asymétrie persistante n'a été mise en évidence.

Conclusions : troubles de la conscience
dysfonctionnement des structures profondes
pas de signe en foyer."

4) La diurèse reste faible :

- 110 cc le 16 Décembre
- 120 cc le 17
- 100 cc le 18
- 100 cc le 19.

5) L'albuminurie est constante :

- 5 g le 16 Décembre
- 2 g le 17
- 1 g le 18
- 0,30 g le 19.

B) Du 19 Décembre au 26 Décembre

1) Une nouvelle dialyse péritonéale est mise en place les 19, 20, 21 Décembre en raison de l'ascension progressive des chiffres de l'urée sanguine. Cette thérapeutique est suivie d'une diminution progressive de l'urémie :

- 1,42 g le 20 Décembre
- 0,93 g le 21 Décembre.

qui augmente à nouveau dès l'arrêt de la dialyse le 21. Une oligoanurie s'installe alors (50 cc/24 h). Cliniquement l'enfant est très pâle ; son poids reste stable. Sa tension artérielle maxima se situe à 10.

Une diarrhée à colibacille 111 B4 apparaît le 21 Décembre. Isabelle reçoit alors un demi-flacon de γ globulines intraveineuses.

2) le 24-Décembre : nouvelle crise de déglobulisation avec

anémie : 2 700 000 GR
thrombopénie : 75 000 plaquettes.

Malgré les transfusions de sang frais les chiffres des globules rouges et des plaquettes varient peu :

- le 25 Décembre : 2 000 000 GR 40 000 plaquettes
- le 27 Décembre : 2 950 000 GR 45 000 plaquettes.

3) En même temps les désordres métaboliques s'aggravent : l'enfant est en acidose : R.A. 9, pH 7,25, PCO₂ 19,5.

Les bilans électrolytiques sont très perturbés :

- hypokaliémie à 3 mEq/l
- hypocalcémie à 3,6 mEq/l
- hypochlorémie à 94 mEq/l
- hyponatrémie à 130 mEq/l.

4) Des convulsions apparaissent à partir du 26 Décembre malgré la correction des troubles ioniques et métaboliques et le Valium.

C) Devant l'aggravation de l'état clinique et biologique d'Isabelle une nouvelle dialyse péritonéale est mise en place le 28 Décembre 1970. L'enfant présente des hémorragies digestives (méléna et hématuries).

Les troubles métaboliques et hydro-électrolytiques sont sévères :

- Na : 145 mEq	Cl : 88 mEq
- K : 2,7 mEq	R.A. : 7 vol. %
- Ca : 3,8 mEq	PCO ₂ : 18,5 mm Hg
- urée : 1,76.	

Si l'anémie (3 500 000 GR) semble moins dominer le tableau, la thrombopénie se confirme : 45 000.

D) L'enfant meurt le 28 Décembre 1970 dans un tableau d'insuffisance rénale et de thrombopénie qui n'a pas été modifié par la dernière dialyse péritonéale.

V - La vérification anatomique n'a porté que sur un rein en raison de l'opposition de la famille.

L'étude anatomopathologique n° 48 135 a été faite par Madame FONCK.

- 1) Macroscopiquement : le rein reçu pour vérification pèse 40 g et mesure 7/3,5/2,5. La décapsulation est facile. Le cortex rénal est de coloration jaunâtre et présente un piqueté hémorragique rouge vif.
- 2) Histologiquement : les modifications essentielles siègent dans le cortex rénal. En effet, dans la moitié environ des glomérules, on note des thrombi fibrineux (figure 6) dans les anses capillaires ainsi qu'une stase vasculaire extrêmement importante. Les cellules endothéliales sont discrètement turgescentes et les basales légèrement épaissies. Enfin dans la chambre glomérulaire, il existe quelques exsudats fibrineux sous-capsulaires.

Dans les cellules épithéliales des tubes contournés proximaux, existent de nombreux lysosomes traduisant une résorption protéique intense ainsi que quelques vacuoles apicales classiquement interprétées comme des lésions de dégénérescence vacuolaire.

Les tubes collecteurs renferment fréquemment des cylindres hyalins ainsi que quelques pigments ferriques d'origine hématurique.

Enfin dans les espaces interstitiels, j'ai pu noter d'assez nombreux thrombi fibrineux localisés dans les artérioles afférentes ainsi qu'une stase vasculaire discrète.

Conclusion :

Cliniquement et anatomiquement il existe une microangiopathie thrombotique rénale dont l'évolution a été mortelle.

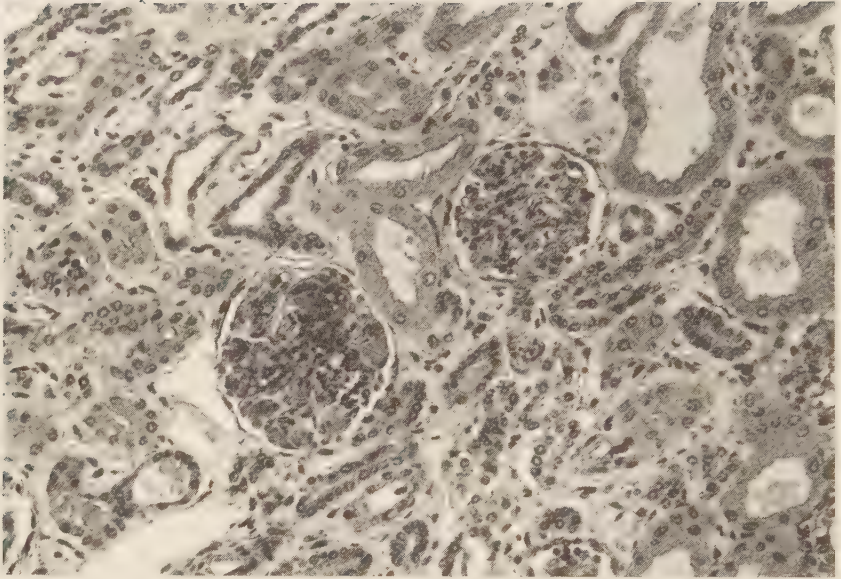


Figure 6 : En haut et à droite glomérule sensiblement normal. A noter cependant l'existence d'un épaissement des membranes basales et un accroissement discret des axes mésengiaux.

En bas et à gauche : glomérules extrêmement modifiés dans lesquels on distingue très nettement plusieurs thrombi fibrineux ainsi qu'une stase capillaire très importante.

(coloration H.E.) Gr x 16.

Plaquettes

BRU... Isabelle

300 000
200 000
100 000

4 M
3 M
2 M
1 M

G.R.

T.A.
maxima

Urée
g/l

Diurèse

Albuminurie

Sang

E.E.R.

Corticoïdes

Héparine

Totapen

13-XII-70

0

16

15

14

13

12

11

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

DESCRIPTION DU SYNDROME HEMOLYTIQUE ET UREMIQUE

DE L'ENFANT

Dans un récent article (53) de 1969, des auteurs français, ROYER, MATHIEU, HABIB, LECLERC et COURTECUISSÉ, ont fait une étude comparative de trente sept observations de syndrome hémolytique et urémique de l'enfant, sur les plans clinique, biologique et anatomopathologique ; ils comparent ensuite les formes curables (14 cas) et les formes mortelles (23 cas). Leurs résultats représentent l'ensemble des symptômes décrits au cours de la maladie et retrouvés dans nos observations.

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

I - Phase de début

Les symptômes ne permettent pas de poser un diagnostic précis ; de plus cette phase est très brève.

Bien souvent le tableau clinique évoque une gastro-entérite, avec diarrhée et vomissements associés à une hyperthermie :

	ROYER 37 observations	Nos 11 observations
Diarrhée	13 cas	8 cas
Vomissements	25	9
Fièvre	27	9

Ces signes sont les plus fréquemment rencontrés ; la température, quand elle existe, ne dépasse pas 38°6. Un tableau douloureux abdominal a été retrouvé dans 5 cas mortels cités par ROYER et MATHIEU ; nous l'avons noté dans une seule observation (obs. n° 11) dont l'évolution a été mortelle.

Nous n'avons pas retrouvé d'atteinte infectieuse des voies respiratoires supérieures si fréquemment observée dans les prodromes (8 cas de ROYER et MATHIEU).

La durée de cette phase prodromique est brève (1 à 5 jours) ; elle peut se prolonger jusqu'à 20 jours.

II - Principaux signes de la maladie

La phase aiguë du syndrome hémolytique et urémique groupe quatre grands ordres de symptômes : symptômes hématologiques, rénaux, neurologiques, modifications de la tension artérielle auxquels s'associent des signes variés.

L'attention est attirée dès le début par la pâleur, une hématurie, des convulsions, une oligurie, des hémorragies cutanées.

	Nombre de cas chez ROYER (37 observations)	Nombre de cas dans nos 11 observations
Hématurie	37	9
Convulsions	24	6
Oligurie	16	4

Les hémorragies cutanées sont présentes dans 4 cas de nos 11 observations (purpura ou ecchymose).

L'association pâleur + néphropathie est la plus fréquente.

A) Les signes hématologiques

- 1 - L'anémie hémolytique, s'installant brutalement, domine le tableau. La déglobulisation est importante. Dans les 37 observations de ROYER, le chiffre des G.R. à l'entrée est inférieur à 3 millions/mm³ ; puis la déglobulisation s'aggrave : le chiffre minimum se situe dans la moitié des cas au-dessous de 1,9 million/mm³ et descend dans un cas jusqu'à 700 000. Dans nos observations, le chiffre maximum de G.R. est de 3 millions/mm³ (obs. N° 7) ; le chiffre minimum noté est de 1,8 million/mm³ (obs. N° 9).

Les signes d'hémolyse sont :

- l'hémoglobininurie, rarement recherchée
- l'augmentation de la bilirubinémie indirecte, qui atteint rarement des chiffres élevés et qui, en moyenne, se situe autour de 20 g. Le chiffre maximum relevé par ROYER est de 159 mg/l ; dans nos observations, elle atteint 70 mg/l dans un cas (obs; N° 9).
- un ictère, retrouvé dans 7 cas, tous mortels, de ROYER. Nous avons noté un subictère dans 2 cas (obs. N° 3 et 4). L'ictère, qui est difficile à diagnostiquer en raison de la pâleur, apparaît surtout chez le grand enfant.

La régénération médullaire est importante, avec réticulose dans le sang périphérique et érythroblastose médullaire.

L'examen des frottis sanguins permet de mettre en évidence des déformations caractéristiques des hématies en cimier de casque, en fer de lance, en coquille d'oeuf avec anisocytose, poikilocytose et polychromatophilie (25 cas sur 37 chez ROYER ; 8 cas sur 11 dans nos observations). Le globule rouge serait donc soumis à un mécanisme extracorporel qui le déforme et le détruit. Ceci est illustré par les distorsions et la courte durée de vie des hématies transfusées au cours des syndromes hémolytiques et urémiques.

La fragmentation cellulaire associée à l'hémolyse intravasculaire a été mise en évidence par BRAIN et HOURIHANE au cours du syndrome expérimental de SANARELLI-SCHWARTZMAN chez le lapin. Pour DREYFUS (29), l'association de ces signes doit faire rechercher un syndrome de coagulation intravasculaire.

Des études immunologiques ont été faites, mais, pour ROYER, les résultats positifs qu'il a notés sont discutables car les prélèvements ont toujours été effectués après des transfusions. Il faut rechercher les différents anticorps antiglobules rouges. Les résultats ont toujours été négatifs dans nos observations. La résistance osmotique des hématies est diminuée quatre fois chez ROYER et quatre fois dans nos observations.

2 - L'hyperleucocytose est souvent observée par ROYER -en particulier au début de la maladie- suivie quelquefois d'une leucopénie. Elle est retrouvée dans 8 de nos observations. Le chiffre maximum que nous avons noté est 55 000 (obs. N° 5). Dans l'observation n° 4 on note une leucopénie à 4 400.

Nous retrouvons des formes jeunes dans le sang périphérique, dans 7 cas sur 11 observations.

3 - Les signes hémorragiques

Ils sont le plus souvent liés à la thrombopénie.

- Cliniquement on observe des purpuras, ecchymoses, méléna, et hématomes au point d'injection intramusculaire, presque toujours au début de la maladie.

- Biologiquement la thrombopénie est très fréquemment retrouvée depuis que la numération des plaquettes fait partie du bilan des syndromes hémolytiques et urémiques. Ce signe n'a été recherché que dans 31 observations de ROYER : 29 fois il note une thrombopénie avec un chiffre maximum de 140 000 et minimum de 10 000 plaquettes. La numération des plaquettes a été répétée plusieurs fois au cours de l'évolution de nos 11 malades. Dans certains cas, la thrombopénie était importante dès le début de l'hospitalisation (obs. N° 4, 2, 3, 6, 8, 11). Elle est apparue secondairement dans l'observation n° 10, ou s'est aggravée (obs. N° 8 et 11) au cours de l'évolution.

Le plus souvent les variations du taux des plaquettes étaient parallèles à celles des globules rouges, comme le montrent nos courbes (obs. N° 6, 8, 10 et 11). Dans les deux observations sans thrombopénie existaient des signes d'hémorragies (ecchymoses, hématémèse).

Le chiffre le plus bas atteint est de 10 000 plaquettes (obs. N° 8). L'origine de cette thrombopénie n'est pas totalement démontrée (comme nous le verrons dans le chapitre consacré à la pathogénie). Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps antiplaquettes dans les cas où ceux-ci ont été recherchés par ROYER.

L'étude de l'hémostase doit comporter un certain nombre de tests, à répéter au cours de l'évolution, afin de mettre en évidence un syndrome de coagulation intravasculaire responsable dans certains cas de la maladie. Les anomalies rencontrées associent :

- temps de saignement allongé
- fibrinogène diminué. FERON (30) pense qu'il faut dans un premier temps faire un Fi-test qui donne une première approximation du taux de fibrinogène, puis un dosage pondéral du fibrinogène.
- temps de Quick allongé
- dosage différentiel des facteurs II, V, VII, VIII, X qui sont abaissés (les facteurs V et VIII sont essentiels)
- temps de thrombine allongé
- recherche des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine, qui est positive
- durée de la demi vie du fibrinogène marqué (2) raccourcie. Ces deux dernières épreuves ont pour but de mettre en évidence un catabolisme accru du fibrinogène alors que le dosage pondéral du fibrinogène reste normal.

Nous n'avons pas pu réaliser d'étude de la coagulation. Nous avons noté 3 fois un taux de prothrombine normal (obs. N° 5, 8 et 11). La fibrine a été dosée dans l'observation n° 11; son taux était normal.

B) Le syndrome rénal

Au début et en même temps que l'atteinte hématologique, les signes rénaux se révèlent par une néphrite aiguë hématurique ou par une anurie.

1 - La néphrite associée :

- une hyperazotémie qui varie de 0,40 g/l à 3,65 g/l dans les obser-

vations de ROYER. Nous avons noté des chiffres plus élevés : 3,9 g/l dans l'obs. N° 11 et 4,35 g/l dans l'obs. N° 9.

- des œdèmes qui ont été notés dans 16 cas sur 37 chez ROYER et dans 4 cas dans nos 11 observations.

- l'oligurie qui est fréquente (16 cas sur 37 chez ROYER, 4 cas dans nos 11 observations), mais pas toujours chiffrée.

- l'hématurie qui est constante, associée à une hémoglobinurie rarement recherchée.

- l'albuminurie qui est abondante, parfois massive. Dans l'observation n° 11, elle a été trouvée égale à 35 g/litre.

- l'hyperprotidémie qui est comprise entre 40 et 45 g/l dans la série de ROYER et MATHIEU. Quelquefois elle s'associe à un syndrome néphrotique biologique. Cela n'a été retrouvé dans aucune de nos observations.

- des troubles hydroélectrolytiques importants peuvent être constatés :

- + hyponatrémie avec natriurèse conservée
- + hypokaliémie avec kaliurie conservée
- + acidose et glycosurie.

2 - L'anurie peut révéler la maladie. La diurèse est alors inférieure à 20 ml/24 heures. Elle est associée à une hyperkaliémie. L'anurie a été notée dans 11 cas sur 37 chez ROYER et 2 cas sur nos 11 observations.

C) Les modifications de la tension artérielle

Il s'agit d'une hypertension artérielle précoce ou tardive ou d'un collapsus brutal.

1 - hypertension artérielle

- Elle est précoce dans 15 cas de l'étude de ROYER et MATHIEU. Dans 8 observations il est permis de penser que cette hypertension a pu être favorisée par certains éléments extrarénaux : troubles de l'hydratation, état de mal convulsif, traitement corticoïde. En revanche, dans les 7 autres observations, l'augmentation de la tension constitue un symptôme clinique autonome.

Dans nos observations, elle est toujours supérieure à 10 de maxima, sauf dans l'observation n° 6.

- L'hypertension secondaire peut correspondre à une insuffisance rénale terminale quand elle apparaît entre le 30e et le 60e jour de l'évolution.

2 - Un collapsus brutal a pu être noté dans certaines observations de ROYER.

3 - Nous avons noté une défaillance cardiaque probablement d'origine hypertensive dans l'observation n° 7.

D) Les signes neurologiques

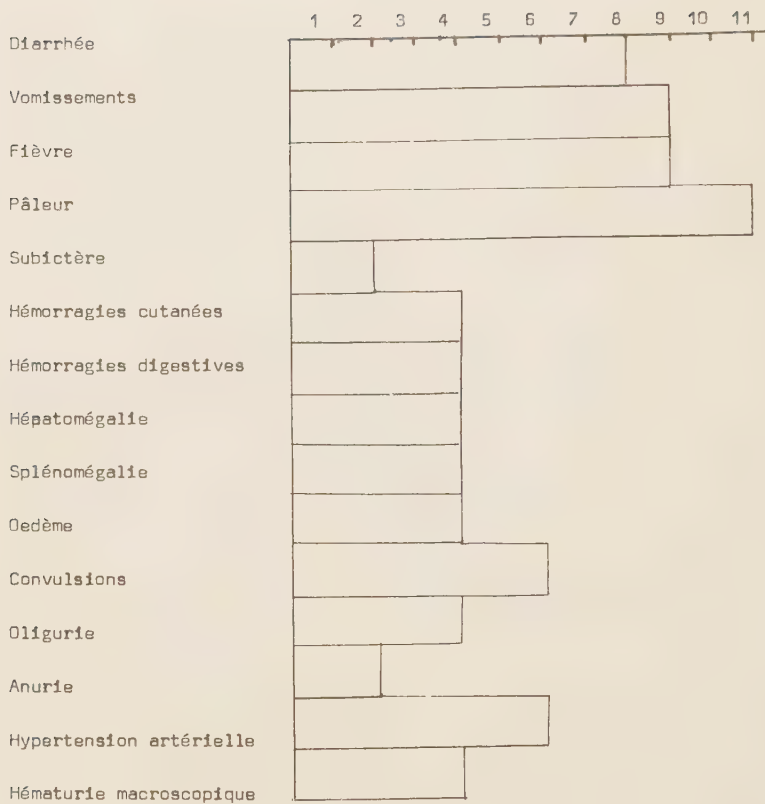
Ils n'ont pas la même signification suivant la date d'apparition. Survenant dans la phase aiguë, ils peuvent être associés à d'autres symptômes très graves pouvant à eux seuls entraîner des convulsions : anurie, hyperhydratation, hypertension artérielle. Ces signes précoces surviennent souvent chez des nourrissons : ce sont des convulsions (obs. N° 4, 7, 8 et 9), une hypertonie, des signes non spécifiques à type de torpeur ou de somnolence (obs. N° 11).

Des signes neurologiques retardés (entre le 10e et le 20e jour) ont été notés, surtout chez les grands enfants. Les convulsions correspondaient à une nouvelle poussée de la maladie (aggravation de l'anémie hémolytique, recrudescence des hémorragies sur un fond d'insuffisance rénale persistante).

Des signes neurologiques sont observés à la phase terminale de la maladie ; c'est le cas de nos observations n° 5 et 11.

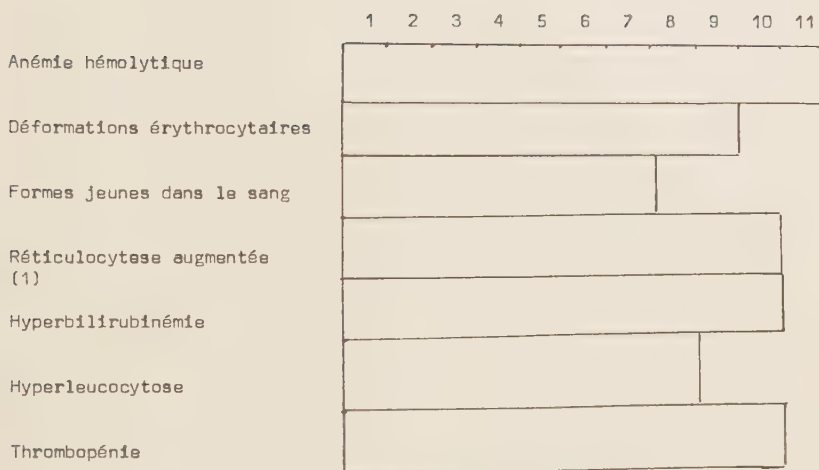
E) Des signes associés sont décrits au cours du syndrome hémolytique et urémique :

- Fièvre modérée (obs. N° 10)
- Eruption pseudoscarlatiniforme
érythématopapuleuse (obs. N° 5)
en aile de papillon
- Hépatosplénomégalie avec adénopathies
- Otites
- Gros reins palpables.



Signes cliniques

Fréquence dans nos 11 observations



Principaux signes hématologiques

Fréquence dans nos 11 observations

(1) n'a été recherchée que dans 10 observations.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Azotémie augmentée											
Albuminurie											
Hématurie											

Principaux signes biologiques rénaux

Fréquence dans nos 11 observations

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Nous avons emprunté les descriptions de Madame HABIB (39) qui a étudié 35 cas de syndrome hémolytique et urémique de l'enfant. Tous les cas ont été vus en microscopie optique, quelques cas en microscopie électronique. De plus certaines observations comportent une étude en immunofluorescence.

A la suite de ce rappel nous étudierons les résultats obtenus dans nos observations personnelles.

Le syndrome hémolytique et urémique correspond à trois aspects anatomiques différents :

1) la microangiopathie thrombotique rénale isolée par MATHIEU en 1958.

2) La nécrose corticale du rein décrite par GASSER en 1955 (34).

3) La microangiopathie généralisée du purpura thrombotique thrombocytopénique ou maladie de MOSCHCOWITZ (58).

Une même lésion vasculaire et glomérulaire est probablement commune à ces trois aspects anatomiques. Elle est caractérisée par l'atteinte élective de la zone sous-endothéliale avec présence de thrombi fibrinoïdes. Son évolution tend vers l'organisation fibreuse.

L'évolution de ces trois formes permet de les distinguer en deux catégories :

- les formes curables où un seul tableau a été observé : la microangiopathie thrombotique rénale.
- les formes mortelles. Parmi les 21 observations de Madame HABIB (39) dans 11 cas il s'agissait de microangiopathie thrombotique rénale, dans 8 cas de nécrose corticale bilatérale et dans 2 cas de microangiopathie généralisée ou purpura thrombotique thrombocytopénique. Cette forme est plus fréquente chez l'adulte.

MICROSCOPIE OPTIQUE

I - La microangiopathie thrombotique rénale :

A) dans les formes mortelles

On observe une atteinte artériolaire, semblable à celle retrouvée dans le Lupus ou l'hypertension artérielle et une atteinte glomérulaire SPECIFIQUE.

- 1) Les lésions vasculaires sont retrouvées au niveau des artérioles préglomérulaires, interlobulaires et des artères arquées. La zone sous-endothéliale est gonflée ayant un aspect lamellaire en "bulbe d'oignon". La lumière de l'artériole est réduite. Parfois il existe un croissant de nécrose fibrinoïde sous-endothéliale qui s'étend jusqu'à la média.

Dans quelques rares vaisseaux la lumière est obstruée par un thrombus fibrineux le plus souvent adhérent à la paroi nécrotique. On observe jamais de granulome périvasculaire.

- 2) Les lésions glomérulaires SPECIFIQUES sont retrouvées dans 80 à 100 % des glomérules dans les cas mortels.

Il existe :

- a) Un épaissement des parois des capillaires glomérulaires (sans hypercellularité endocapillaire) dû à un gonflement de la zone sous-endothéliale qui prend un aspect floconneux, finement brillant, refoulant le noyau de la cellule endothéliale. La membrane basale est intacte.
- b) Dans certains glomérules (de 0 à 30 %) les lumières capillaires sont obstruées par des thrombi fibrinoïdes.
- c) Quelquefois les cellules épithéliales sont hypertrophiées et forment soit un croissant épithélial soit une synéchie interfloculo-capsulaire.

En conclusion : cette étude permet de reconnaître :

- l'association de lésions artérielles et glomérulaires
- l'absence de prolifération endocapillaire
- la tendance à la thrombose et à l'organisation fibreuse
- les lésions tubulaires et interstitielles ne sont pas spécifiques mais en rapport avec la durée de la maladie.
- dans les autopsies précoces les lésions sont nécrotiques
- dans les autopsies tardives les lésions sont fibreuses.

B) Dans les formes curables

- 1) Au niveau des glomérules : la lésion typique atteignant toutes les anses capillaires est retrouvée dans 10 à 70 % des glomérules. Il existe une grande variabilité de la diffusion des lésions. On observe des lésions d'âge différent sur la même préparation ce qui permet de supposer qu'il y a des atteintes glomérulaires successives. Il y a très rarement des thromboses fibrinoïdes intracapillaires.
- 2) Au niveau des artérioles on constate un gonflement de la zone sous-endothéliale rétrécissant la lumière.
- 3) Notions évolutives mises en évidence par des biopsies itératives :
 - a) Le nombre des glomérules pathologiques est sensiblement le même sur les différents prélèvements ce qui permet de penser que la maladie n'a pas tendance à se généraliser au niveau de tous les glomérules.
 - b) Par contre l'aspect typique s'estompe pour faire place à des lésions de fibrose glomérulaire associée à une fibrose interstitielle et à des atrophies tubulaires.
 - c) Les lésions artériolaires persistent parfois.

II - La nécrose corticale

Macroscopiquement il n'y a pas de différence avec la nécrose corticale habituelle. L'atteinte est diffuse et bilatérale ou en foyers.

- 1) Les zones nécrotiques sont entourées de nécrose hémorragique et séparées les unes des autres par des plages de parenchyme macroscopiquement sain.
Au sein des zones de nécrose corticale les artérioles sont obstruées par du matériel fibrinoïde.
- 2) A distance, au niveau des artérioles et des glomérules, on observe la présence quasi constante de lésions très voisines de celles qui sont observées dans la microangiopathie rénale : gonflement endothélial, nécrose fibrinoïde et thrombi fibrinoïdes dans les lumières.
- 3) Dans un cas étudié par Madame HABIB (39) la nécrose corticale est associée à un infarctus hémorragique des pyramides.
- 4) Dans les autres organes examinés et en particulier dans le cerveau il n'y a pas d'atteinte vasculaire. Dans un cas, Madame HABIB a constaté des lésions artérielles au niveau du pancréas et de la surrénals, et rapproche cette observation de celle de GASSER (N° 1).

III - Le purpura thrombotique thrombocytopénique

Madame HABIB en a observé 2 cas.

1) Dans le premier cas :

- des lésions rénales vasculaires et glomérulaires spécifiques.
- dans la surrénale des artérioles nécrotiques.
- au niveau du cortex cérébral des artérioles en bulbe d'oignon sans thrombose au sein des foyers de spongieuse.
- macroscopiquement une gangrène des extrémités.

2) Dans le 2e cas :

- des lésions des artérioles rénales et des glomérules.
- lésions des artérioles cérébrales.

Nous rapprocherons notre observation n° 3 avec ses lésions vasculaires et glomérulaires caractéristiques ainsi que l'existence de thrombi fibrineux dans les capillaires du pancréas.

En règle générale les organes les plus fréquemment touchés sont : les reins, le cerveau, les surrénales, le pancréas et l'intestin.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Les aspects pathologiques observés comportent :

I - Des lésions constantes

A) Les lésions de la cellule endothéliale sont caractérisées par :

- 1) une hyperplasie du cytoplasme qui est riche en engastoplasme avec des appareils de Golgi très développés.
- 2) Un aspect dentelé du cytoplasme à la périphérie de la cellule
- 3) Une activité phagocytaire de la cellule vis à vis des hématies et des plaquettes.

B) Au niveau de la membrane basale on observe des dépôts de densité irrégulière.

C) Dans la lumière des capillaires se trouve un exsudat avec des globules rouges et des plaquettes.

- 1) Les globules rouges ont une morphologie particulière avec des contours polyédriques.
- 2) Les plaquettes groupées au contact de la membrane basale poussent un prolongement à travers les fenestrations de l'endothélium.

II - Des anomalies inconstantes

A) Les cellules endocapillaires contiennent des grandes particules et dans le réseau cytoplasmique périphérique existent des petites particules de 400 Å. Ces particules sont-elles d'origine virale ?

B) La cellule épithéliale est souvent normale. Au niveau des glomérules où les lésions sont très intenses existe une nette fusion de pédicelles.

C) Les anomalies vasculaires.

Des amas de plaquettes sont retrouvés autour des veines interlobulaires. Un épaissement de la lame élastique interne est généralement associé à une hypertrophie des cellules endothéliales ce qui réduit considérablement la lumière.

III - Les éléments du diagnostic positif en microscopie électronique sont :

A) L'hypertrophie et les ramifications cytoplasmiques de la cellule endocapillaire dont l'activité phagocytaire est augmentée.

B) La présence d'un dépôt sous laminaire de densité et de disposition irrégulières.

C) L'abondance des plaquettes dans les capillaires glomérulaires avec des zones de contact intime entre ces plaquettes et les régions sous laminaires où le dépôt est élaboré.

IV - Interprétation physio-pathogénique de cette étude

Madame HABIB rapproche ses descriptions des lésions observées en microscopie électronique par VASSALI (78) au niveau des reins de lapins chez lesquels il avait provoqué une coagulation intravasculaire, en particulier, par injection de thrombine ou de thromboplastine.

VASSALI décrit en plus la présence de fibrine ou de fibrinoïde dans la lumière capillaire comme cela a été vu dans le phénomène de Schwartzman chez le lapin.

Cette étude en microscopie électronique est très intéressante, non seulement sur le plan diagnostique mais aussi étiopathogénique.

ETUDE EN IMMUNOFLUORESCENCE

Cette étude a été faite par le Docteur BERGER dans neuf cas de la série de Madame HABIB (39).

Il a utilisé des sérums anti-immunoglobulines G, A, M, anti- β_2 C, anti-albumine sans obtenir de réaction positive.

Par contre dans cinq cas une fixation des sérums antifibrinogènes a été constatée.

Cette fixation n'a été observée qu'avec le sérum fourni par MANN et non avec l'autre sérum antifibrinogène. Les auteurs expliquent donc difficilement cette divergence puisque en immunoélectrophorèse les deux sérums apparaissent spécifiques et de force sensiblement comparable. Toutefois il pourrait s'agir d'une contamination du sérum de Mann par des anticorps anti-plaquettaires.

Notre étude anatomopathologique a été faite dans le laboratoire de Monsieur le Professeur DELAGE par Madame FONCK, Chef de Travaux, que nous remercions tout spécialement.

Techniques :

Six cas ont été examinés au microscope optique. Les reins ont été fixés dans le formol à 10 %. Après fixation, ils ont été inclus en paraffine et coupés à 5 μ selon nos techniques habituelles. Les coupes ainsi obtenues ont été colorées selon diverses techniques : Hémalum-éosine, P.A.S., Trichrome, reticuline, Mallory.

Lorsque la présence de fibrine intravasculaire a été suspectée dans les autres organes, les coupes ont alors été colorées au Mallory.

Résultats :

Parmi les cinq cas favorables seule l'observation n° 10 comporte une étude anatomopathologique confirmant une microangiopathie thrombotique rénale.

Parmi les six cas mortels, cinq vérifications anatomiques ont pu être faites, mais dans deux cas, seuls les reins ont été prélevés. L'observation N° 9 manque totalement de preuve anatomique. La clinique dans ce cas évoque une nécrose corticale. Les autres observations peuvent être classées suivant les lésions histologiques observées :

- nécrose corticale : obs. N° 5 et N° 7
- microangiopathie thrombotique généralisée : obs. N° 7 et N° 8
- microangiopathie rénale : obs. N° 11 et N° 4 .

Cette classification appelle certains commentaires. Nous avons observé entre ces trois types anatomopathologiques des formes de passage (31).

Dans nos observations N° 4, 5 et 7, qui appartiennent respectivement aux trois formes anatomopathologiques ci-dessus énumérées, nous observons un infarctus hémorragique au niveau des pyramides dans le rein comme cela a été décrit par MEGEVAND, WYSS et THELIN (54).

Par ailleurs, notre observation N° 7 est tout à fait caractéristique de la microangiopathie thrombotique généralisée avec des lésions spécifiques rénales et cérébrales, mais on observe en plus au niveau du rein une nécrose ischémique du cortex et un infarctus des pyramides.

Il serait artificiel à notre avis de vouloir isoler ces différents cas, qui ne sont que des formes de passage correspondant probablement à des troubles vasomoteurs. La lésion spécifique vasculaire est toujours la même.

MODES EVOLUTIFS ET ELEMENTS DU PRONOSTIC

L'évolution peut être favorable, entraînant la guérison avec ou sans séquelle, ou défavorable à plus ou moins longue échéance.

I - Evolution favorable

A) Dans l'immédiat, on observe une rapide réparation des signes de la maladie.

- 1) Les signes hémorragiques et la thrombopénie disparaissent rapidement. La thrombopénie se répare en 20 jours environ, mais on peut observer une rechute. En 3 à 7 jours, les manifestations hémorragiques ont disparu.
- 2) L'hémolyse : elle évolue par poussées successives avec réticulocytose. L'anémie peut mettre deux à trois mois à se réparer, peut-être en raison d'une érythroblastose médullaire secondairement diminuée. Dans ces cas favorables, après une ou deux transfusions, on observe une remontée rapide et importante du nombre des G.R. et, si une rechute de l'hémolyse survient, elle est bien compensée par les transfusions.
- 3) L'hypertension artérielle, souvent transitoire, peut se prolonger plusieurs mois.
- 4) Les signes rénaux : une anurie peut s'installer d'emblée, suivie d'une oligurie (3 observations sur 14 de ROYER). Dans nos observations la diurèse était toujours normale.
L'urée sanguine varie de 0,47 à 1,19g/l dans nos cas favorables. Elle baisse progressivement en 20 à 30 jours.
L'albuminurie persiste plus longtemps ; dans notre observation N° 3, elle est notée pendant 3 mois, puis disparaît.
L'hématurie est souvent brève, de durée inférieure à 15 jours dans 9 observations sur 14 chez ROYER. La brièveté de ces signes urinaires, la disparition de l'hématurie avant celle de la protéinurie apparaissent, selon ROYER, comme des traits caractéristiques de la maladie.
- 5) Les signes neurologiques sont en général limités à une crise convulsive unique. Dans nos cas favorables, nous n'avons pas observé de convulsion, mais des modifications du comportement avec agitation (obs. N° 1), somnolence (obs. N° 6), gémissements (obs. N° 10).

B) Ultérieurement

- 1) La néphropathie s'améliore lentement. Les fonctions rénales restent perturbées avec baisse de la clearance glomérulaire et baisse du pouvoir de concentration

du rein (obs. N° 6) pendant longtemps (2 ans dans notre observation).

- 2) La tension artérielle : lorsqu'elle a été élevée au cours de la phase aiguë de la maladie, il est fréquent de voir apparaître secondairement une poussée hypertensive. Elle peut régresser spontanément ou nécessiter l'emploi d'hypotenseurs (34).
- 3) Les signes neurologiques peuvent persister après l'épisode aigu ou apparaître tardivement (2 mois à 2 ans).

Conclusion :

Dans nos cas, les enfants sont très probablement guéris sans séquelle. Nous ne les avons pas tous revus. Cependant, l'observation n° 6 ayant été prise pendant 4 ans, il est permis de penser que la guérison clinique et biologique est totale.

II - Evolution défavorable

Chez les nourrissons, ROYER a constaté que les cas mortels étaient le plus souvent secondaires à une anurie. Dans nos cas, c'est l'anurie et l'insuffisance rénale qui semblent déterminer l'évolution défavorable.

Plusieurs tableaux d'évolution mortelle sont décrits :

- l'anurie s'installant d'emblée et évoluant rapidement vers la mort. La dialyse péritonéale peut prolonger la survie.
- l'insuffisance rénale d'emblée grave et irréversible.
- La déglobulisation massive rebelle aux transfusions et exsanguinotransfusions.
- une succession de poussées cliniques sans rémission complète, aggravées par un collapsus vasculaire, une hypertension artérielle non contrôlable, une hémorragie cérébrale.

	ROYER 23 cas	Nos 6 Observations
Anurie	9	1
Insuffisance rénale	2	4
Déglobulisation	7	2
Hypertension artérielle	1	1 avec défaillance cardiaque

Dans deux de nos observations, la déglobulisation et l'insuffisance rénale ont évolué de pair (obs. N° 4 et 5).

III - Eléments du pronostic

A) A court terme, l'âge de l'enfant (gravité plus grande chez le grand enfant), le taux de l'azotémie à l'admission, l'azotémie maxima atteinte, la durée de l'élévation de l'azotémie, la persistance de l'hémolyse, sa résistance aux transfusions, la durée de l'albuminurie sont des facteurs importants à noter.

B) A long terme on manque de données en raison du recul insuffisant dont on dispose. Il faut connaître la possibilité de survenue d'une hypertension artérielle secondaire, le risque de poussées évolutives ultérieures avec comitialité, les séquelles rénales en rapport avec l'évolution vers la fibrose des lésions définitivement fixées lors de la maladie.

HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

I - Hypothèses étiologiques

A) Hypothèse infectieuse virale

Le caractère épidémique de la maladie a été souvent cité par de nombreux auteurs, ainsi que l'existence de cas groupés régionaux.

Nos cas n° 2, 3 et 4 ont eu lieu à un mois d'intervalle en 1963. De plus l'apparition estivo-automnale de la maladie est souvent remarquée. Cependant nos cas sont répartis à peu près régulièrement sur tous les mois de l'année.

D'autre part les prodromes fréquemment décrits ont des allures infectieuses : rhinopharyngite, gastroentérites, hyperthermie.

Madame HABIB, dans ses études au microscope électronique, a mis en évidence des particules à centre dense pouvant faire penser à des nucléotides viraux.

Tous ces éléments ont poussé de nombreux pédiatres à faire des recherches virales.

RAY (67) a mis en évidence, cette année, des réactions sérologiques positives aux virus Coxsachie A et B chez sept enfants atteints de syndrome hémolytique et urémique. De plus, la même infection virale a été retrouvée dans la famille de cinq enfants. Le virus pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie en favorisant une réaction analogue au phénomène de SCHARZMAN (que nous verrons dans ce chapitre). La réaction A.G.-A.C. serait responsable de l'entretien du processus.

B) Des circonstances étiologiques sont troublantes, en particulier la survenue de syndrome hémolytique et urémique après des vaccinations.

C) On a décrit des cas atteignant différents membres d'une même famille. Aucun élément malformatif n'a jamais été découvert. Peut-être s'agit-il d'une même atteinte virale de sujets vivant fréquemment en présence les uns des autres ?

II - Hypothèses physiopathologiques

A) Maladie du collagène

BERNHEIM (7) en 1957 étudiant la pathogénie de la microangiopathie évoque ses rapports avec les collagénoses. Il cite le cas de LAZLO où l'affection est associée à un lupus érythémateux disséminé, certains cas de périartérites

nouveuses comportant des lésions de microangiopathie thrombotique et enfin, dix associations d'endocardite verruqueuse de LIBMAN-SACHS à l'autopsie de sujets décédés de microangiopathie thrombotique.

BIED et EHRHART (10), à propos d'un cas de maladie de MOSCHCOWITZ chez un jeune homme de 20 ans, pensent que cette maladie primitivement vasculaire peut être incluse dans la liste des collagénoses. Ils rapportent aussi l'opinion de J. BERNARD et CASTAIGNE qui, en 1964, considèrent la maladie "comme un type très particulier de maladie du collagène".

B) Hypothèse auto-immune

Les recherches faites pour mettre en évidence une auto-immunisation ont quelquefois été positives. Les autoanticorps découverts dans certaines observations (53 - 64) l'ont été après transfusions sanguines.

La consommation du complément qui existe dans les néphrites hypocomplémentaires n'a jamais été recherchée dans le syndrome hémolytique et urémique. Des dosages du complément sérique au cours du syndrome hémolytique et urémique seraient intéressants pour confirmer ou infirmer l'hypothèse d'une immunisation.

L'étude anatomopathologique nous a permis de comprendre que l'absence d'hypercellularité dans le syndrome hémolytique et urémique le différencie formellement des néphrites dont le processus immunologique est bien connu.

III - Hypothèse de la coagulation intravasculaire disséminée

De nombreux auteurs pensent que cette affection est primitivement intravasculaire comme dans le phénomène de Schwartzman généralisé.

En effet Schwartzman et Sanarelli ont produit par divers procédés expérimentaux une coagulation intravasculaire disséminée (C.I.V.D.).

A) Le phénomène expérimental de Sanarelli et Schwartzman.

1) Expérimentation

a) En 1924 SANARELLI injecte au lapin par voie intraveineuse une dose léthale de vibrion cholérique, puis, 24 heures après, une culture de Colibacilles.

La mort survient rapidement. L'autopsie met en évidence : des hémorragies diffuses (foie, rate, reins)
des thromboses multiples en particulier glomérulaires responsables d'une nécrose ischémique du corticale.

b) En 1928 SCHWARTZMAN injecte un filtrat de culture microbienne par voie intradermique. Vingt-quatre heures après il injecte un filtrat de la même culture ou d'une autre par voie intraveineuse. Trois heures plus tard une réaction inflammatoire, suivie de nécrose, apparaît au lieu de la première injection : c'est le phénomène de Sanarelli-Schwartzman localisé.

- 2) Explication de ces phénomènes (56) est actuellement basée sur l'hypothèse d'une C.I.V.D.

L'endotoxine microbienne entraînerait des lésions endothéliales qui libéreraient des activateurs de la coagulation. Le système réticulo-endothélial capte et contrôle ces activateurs.

a) Cette première injection produit une phase d'hypercoagulabilité : baisse transitoire des facteurs V et VIII
thrombopénie plus durable
leucopénie temporaire
fibrinogène normal.

b) La deuxième injection se traduit par une coagulopathie de consommation. Le système réticulo-endothélial est saturé (LASCH). Il ne contrôle plus les activateurs de la coagulation. On observe alors : baisse brutale des facteurs V et VIII ainsi que des plaquettes et du fibrinogène.

Il faut noter que expérimentalement :

- on peut utiliser un facteur thromboplastique pour la deuxième injection
- l'héparine à la dose de 25 mg/kg chez le lapin prévient l'apparition du phénomène de Schwartzman si on l'administre avant la deuxième injection.
- de nombreuses substances bloquent le SRE qui se laisse alors déborder dès la 1ère injection. Il s'agit en particulier des corticoïdes.

B) Le syndrome de coagulation intravasculaire

- 1) Il est défini depuis les études de MAC CONNEL, HEAL et KENT en 1953 comme un "phénomène de coagulation transitoire survenant dans le système vasculaire et conduisant à des obstructions disséminées des plus petits vaisseaux, ceci, sous l'influence d'activateurs de la coagulation, d'origine très diverse, endogènes ou exogènes, tissulaires, cellulaires ou toxiques ou bien déclenchés par l'atteinte du système endothélial vasculaire sous des influences multiples".

2) Evolution :

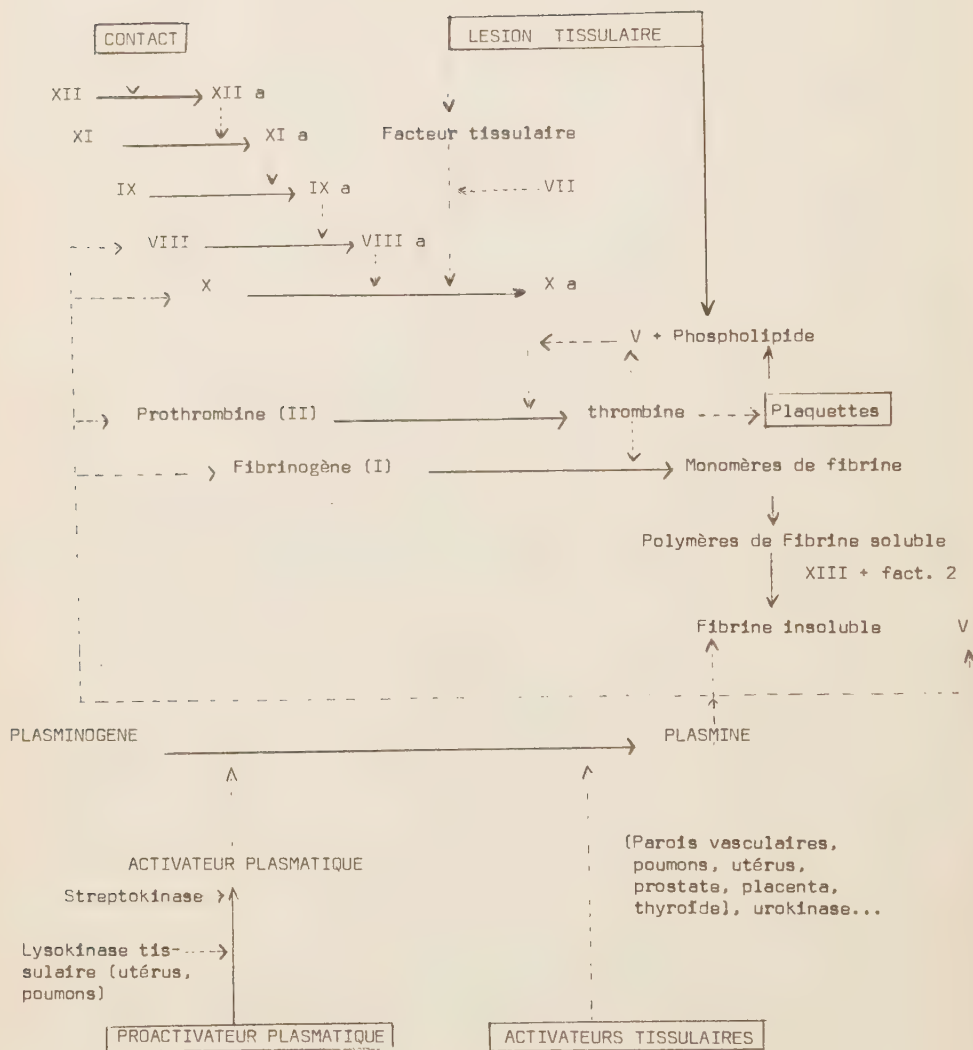
Le syndrome de coagulation intravasculaire évolue en plusieurs phases :

- 1ère phase : hypercoagulabilité
- 2e phase : coagulopathie de consommation avec baisse des facteurs V et VIII, du fibrinogène et des plaquettes
- 3e phase : fibrinolyse réactionnelle plus ou moins intense pouvant masquer le processus initial.

Tout ceci peut se résumer en deux schémas (56):

La coagulation par Mac Farlane et la fibrinolyse.

- 3) De nombreux facteurs peuvent être à l'origine de ces phénomènes de coagulation et de fibrinolyse. Les résultats sont obtenus à la suite de nombreuses réactions en chaîne.



- le facteur 2 est un facteur d'origine plaquettaire

—————>:se transforme en

- - - - ->:agit sur

"a" : activité

C'est l'activation rapide et importante de la coagulation qui aboutit à la formation de thrombine. La thrombine agit directement sur le fibrinogène pour le transformer en fibrine.

Expérimentalement BRAIN (29) a montré qu'en injectant de la thrombine à des lapins il provoquait une disparition du fibrinogène, des plaquettes, une hémoglobinémie excessive et des anomalies morphologiques des globules rouges. La présence de la rate et des reins n'est pas nécessaire pour que ces phénomènes apparaissent.

De même que le fibrinogène, les facteurs V et VIII sont consommés rapidement, les plaquettes s'aggrègent dans les caillots ce qui explique que leur taux va diminuer.

Puis avec REGOECZI (29) il a injecté du venin de vipère au lapin. Ils ont observé une chute du fibrinogène, une augmentation de l'hémoglobine plasmatique. Trente minutes après ils mettaient en évidence des produits de dégradation de la fibrine. Ils ont ainsi créé une fibrinolyse.

C) Rapports entre la C.I.V.D. et les syndromes hémolytiques et urémiques.

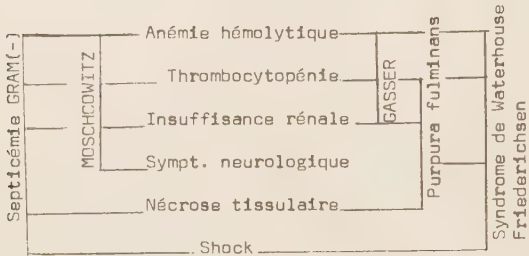
DACIE et BRAIN (15) pensent, que dans les microangiopathies thrombotiques un processus de coagulation intravasculaire est responsable de la thrombopénie, du taux élevé des produits de dégradation de la fibrine, de l'intense catabolisme du fibrinogène et des obstructions vasculaires.

Tout ceci n'explique pas l'anémie hémolytique observée de façon constante au cours de la maladie. Pourquoi y-a-t-il association de thrombi dans les capillaires et de déformations érythrocytaires au cours de ces anémies hémolytiques ?

- Les globules rouges, emprisonnés dans le thrombus ou même dans la paroi vasculaire lésée, puis rendus à la circulation pourraient avoir subi des dommages responsables des anomalies morphologiques constatées.
- Mais en 1968, BRAIN et ses collaborateurs (15) rapportent les conclusions d'une nouvelle expérimentation. En faisant passer les globules rouges à travers des filaments de fibrine groupés en réseau aux mailles lâches, ils observent les déformations caractéristiques (en cimier de casque, en triangle, en oursin, en fragments globulaires) ainsi qu'une hémolyse. Vassali a démontré qu'il s'agit de dépôt de fibrine au niveau des capillaires atteints dans la microangiopathie thrombotique. Ceux-ci peuvent être mis en évidence par des techniques spéciales lors de l'étude anatomopathologique : Mallory, immunofluorescence, examen ultrastructural (6). Certaines de nos observations comportent une mise en évidence de fibrine par la réaction de Mallory (obs. N° 4, 5, 7, 8 et 11).

Il s'agit donc d'une hémolyse intravasculaire extracorporelle due au passage des globules rouges à travers les mailles des filets de fibrine déposés dans les vaisseaux. Il se produit du même fait une libération de thromboplastine érythrocytaire qui serait capable de déclencher la coagulation. Ainsi se trouve institué un cercle vicieux dont le point de départ est la coagulation intravasculaire responsable des thrombi de fibrine. L'agent déclenchant reste inconnu.

VERSTRAETE (79) a rapproché dans un tableau quelques syndromes mal définis qui ont comme point commun, des occlusions multiples des petites artères au niveau de la jonction artériolo-capillaire. Quel est le mécanisme générateur de ces syndromes ? On serait tenté, pour notre part, de mettre en cause la coagulation intravasculaire disséminée.



D) Diagnostic biologique des coagulations intravasculaires disséminées.

Si l'hypothèse d'une C.I.V.D. est retenue il faut en faire la preuve biologiquement et la distinguer de la fibrinolyse qui est aussi une forme de consommation excessive de fibrinogène. Le tableau (56) indique les difficultés du diagnostic.

Tests	Fibrinolyse	C.I.V.D.
Temps de saignement	↗	↗↗
Plaquettes	=	↓
Fibrinogène	↓	↓
Produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine	+	+
Temps de Quick	↗	↗
Facteurs V, VIII, X	↓	↓
Activité fibrinolytique du sang	↗	=
Plasminogène	↓	↓

DACIE rapporte deux cas où le fibrinogène était normal, mais à l'aide du fibrinogène marqué il a fait la preuve que le catabolisme de la fibrine était trois à quatre fois supérieur à la normale (29).

Il est donc important de mettre au point des tests très sensibles susceptibles de déceler le phénomène de coagulation intravasculaire dans tous les cas.

GIANANTONIO en 1970 (75) a étudié la coagulation de 26 enfants âgés de 4 à 24 mois, hospitalisés à Buenos Aires, entre 1965 et 1967 pour syndrome hémolytique et urémique. Il y a eu 4 décès. Il a pratiqué 4 séries de tests et a obtenu les résultats suivants :

1) Tests explorant les fonctions vasculaires et plaquettaires

- a) Thrombopénie
- b) Temps de saignement allongé dans 10 cas
- c) consommation excessive de la prothrombine de 12 à 88 % dans 16 cas ; ces taux bas coïncident avec une thrombopénie importante mais restent bas après la réparation de la thrombopénie.
- d) Test de tolérance à l'héparine (avec 7 mug d'héparine par ml de plasma) est allongé dans 21 cas pendant les 18 premiers jours.

2) Temps de QUICK (prothrombine) et le complexe prothrombinique

Le temps de Quick est supérieur à la normale dans 15 cas avec diminution associée des facteurs II, VII et X. Le facteur V est normal chez 18 malades et très élevé chez 9 malades pendant les premières semaines, puis retourne à la normale. Dans 3 cas il atteint des taux anormalement bas. Dans 5 cas les facteurs VII et X sont très élevés. Le temps de QUICK est allongé et l'effondrement du complexe prothrombinique coexiste habituellement avec des valeurs normales ou raccourcies de "partial thromboplastin time with kaolin" (PTTK). Ces variations du temps de Quick et du complexe prothrombinique sont fréquentes chez les enfants ayant des infections sévères, un jeûne prolongé et des dégâts hépatiques secondaires.

3) -PTTK, facteurs de la thromboplastinoformation et fibrinogène

- a) Le PTTK est diminué dans 20 cas pendant les trois premières semaines, puis devient normal et stable. Ces malades ont des taux élevés de facteur VIII, et, à un moindre degré, de facteurs IX et XI.
- b) Dans 3 cas, le facteur VIII est à un taux bas qui s'élève par la suite, dans 4 cas sévères, les taux varient, et ces variations correspondent aux différents taux du fibrinogène. Les taux des facteurs IX et XI sont élevés dans 17 cas pendant la 1ère semaine. Dans les cas sévères, il n'y a pas de retour à une valeur normale.
- c) La concentration de fibrinogène dans le plasma est élevée (500 mg/100 ml et même plus) dans 14 cas tandis qu'elle est normale dans les autres. Il faut noter que des études en série faites chez 10 malades ont montré, dans 4 cas, des variations quotidiennes du taux de fibrinogène, mais à des valeurs supérieures ou égales à la normale.

Dans 3 cas sévères ou mortels, le fibrinogène chute à des valeurs anormalement basses. Dans un cas ce résultat est associé à une thrombopénie, des facteurs VIII et V diminués comme cela a été décrit dans les accès de coagulation intravasculaire.

4) Tests de fibrinolyse

Les résultats sont le plus souvent normaux. Mais 4 malades ont un activateur de la fibrinolyse, dont trois, associé à des produits de dégradation du fibrinogène.

Le temps de thrombine est allongé dans 16 cas sur les 21 étudiés, les taux de fibrinogène étant normaux ou élevés. Dans 7 de ces cas, il y a des produits de dégradation du fibrinogène dans le sérum.

Ces enfants ont tous reçu de l'héparine. Il y a eu 4 cas mortels. Comme cette étude le montre, certains résultats traduisent une hypocoagulabilité et coïncident avec d'autres résultats en faveur d'une hypercoagulabilité.

Pour GIANANTONIO et ses collaborateurs la thrombopénie, l'augmentation du fibrinogène et du facteur VIII sont la traduction d'un phénomène de rebond après un vraisemblable processus de coagulation intravasculaire diffus initial. Chez trois enfants ayant eu plusieurs épisodes successifs de consommation intravasculaire, les résultats observés ont traduit ces phénomènes de rebond.

L'étude anatomopathologique des cas mortels a montré des thrombi vasculaires d'âge différent, ce qui indique dans ces cas que les dépôts de fibrine entraînent des accès répétés de coagulation intravasculaire.

Aussi, à la lumière de ces résultats, ces auteurs émettent deux hypothèses qui ne sont pas contradictoires, mais plutôt complémentaires à leur avis :

- un virus vasculotrope ou quelqu'autre agent étiologique altère la paroi des vaisseaux et active la coagulation : ceci aboutit à des thromboses aiguës, subaiguës ou chroniques.
- par ailleurs les cellules de l'endothélium des glomérules altérés peuvent avoir perdu leur capacité d'activité fibrinolytique et, de ce fait, contribuent à entretenir les dépôts de fibrine sur les parois capillaires. Dans ce cas, l'héparine est une thérapeutique logique et efficace.

IV - En fait ces hypothèses ne s'excluent pas complètement. Ainsi pour LAGRUE et VANTELON (45) les processus immunologiques et les thromboses seraient étroitement associés. Ils désignent la thrombose comme dénominateur commun de la pathologie glomérulaire. On trouve des thrombi fibrinoplaquettaires dans la nécrose corticale, la microangiopathie thrombotique, la toxémie gravidique. Il semble que les thromboses déterminent des lésions rénales parce que la phagocytose, qui fait suite aux phénomènes de coagulation intravasculaires entraîne un gonflement et une prolifération des cellules endothéliales et surtout mésangiales des glomérules.

Ces auteurs pensent que le processus pathologique est d'ordre immunologique : conflit antigène-anticorps avec réaction en chaîne aboutissant à la lésion terminale. Dans cette réaction se trouvent impliqués des enzymes des cellules lymphocytaires ainsi que le complément. Celui-ci normalement présent dans le sérum est alors fixé avec avidité par des complexes antigène-anticorps, et c'est lui qui serait à l'origine des phénomènes inflammatoires locaux.

V - En conclusion, un certain nombre d'hypothèses étiopathogéniques permettant d'expliquer le syndrome seront difficilement retenues. Les théories faisant de la maladie hémolytique et urémique une maladie auto-immune, ou une collagénose, n'ont reçu jusqu'ici aucune confirmation.

Par contre de nombreuses preuves biologiques, histologiques, évolutives ont été récemment apportées en faveur d'un processus de C.I.V.D.

Des analogies expérimentales permettent de concevoir la coagulopathie comme un phénomène apparenté à celui décrit chez l'animal par SANARELLI, SCHWARTZMAN. On sait que cette C.I.V.D. n'est pas un phénomène spécifique mais relève d'étiologies variées. Celles-ci n'ont jamais été mises en évidence dans le syndrome hémolytique et urémique, mais il est bien entendu possible que dans certains cas, une infection virale puisse jouer un rôle. Ainsi pourrait être expliqué le caractère épidémique d'une partie des observations. Mais d'autres agressions pourraient être en cause (vaccination, infection bactérienne). Au delà de ces discussions étiologiques, la nouvelle compréhension physiopathologique de la maladie permet de comprendre que certains auteurs aient proposé dans ces syndromes un traitement par l'héparine ou les agents thrombolitiques.

TRAITEMENT

Le traitement est à la fois symptomatique et étiopathogénique. Nous ne ferons qu'en rappeler les grandes lignes en insistant d'avantage sur les indications et les possibilités de l'héparinothérapie.

I - Traitement symptomatique

A) Transfusions - Exsanguinotransfusions

Les transfusions ont pour but de palier le déficit en globules rouges dû à l'hémolyse. Les hématies transfusées ont une durée de vie raccourcie car le processus hémolytique est intravasculaire. Il est pourtant important de faire un apport de globules rouges. Nous avons vu en effet que "la réaction à la transfusion" (40) est un élément du pronostic.

Dans les cas défavorables, les transfusions n'empêchent pas la déglobulisation de se poursuivre. Dans les cas favorables, l'anémie se répare progressivement.

Tous nos malades ont reçu du sang ou des purées globulaires.

B) Epuration extrarénale

La dialyse péritonéale est indispensable en cas d'anurie ou d'insuffisance rénale sévère. Cette méthode thérapeutique, facilement réalisable par des spécialistes néphrologues, permet de faire baisser l'urée et d'obtenir une rééquilibration ionique et acidobasique.

La dialyse péritonéale n'a été employée que dans deux de nos observations (N° 9 et 11).

C) Le nursing

1) Il faut lutter contre l'infection. Il est nécessaire d'isoler les malades et de pratiquer une antibiothérapie systématique afin d'éviter toute surinfection facteur d'aggravation de la maladie (65).

2) En fonction de l'insuffisance rénale, les apports hydriques et électrolytiques doivent être minutieusement calculés et un régime approprié doit être donné à ces tout petits, ce qui pose des problèmes diététiques quelquefois difficiles.

II - Traitement étiopathogénique

A) La corticothérapie est très souvent employée dans les cas de la littérature et dans nos observations.

A la lumière des expérimentations, nous savons qu'en bloquant le système réticulo-endothélial elle favorise la coagulation intravasculaire. Aussi il nous semble tout à fait illogique de d'employer dans le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant.

B) La splénectomie pratiquée pour diminuer les processus d'hémo-lyse dont la rate a gardé longtemps le privilège, n'a plus de fondement théorique dans l'hypothèse d'un processus de coagulopathie.

C) Les thrombolytiques associés ou non à l'héparine sont prônés par certains auteurs :

Pour RABY (3) l'héparine agit au stade d'hypercoagulabilité. Au stade suivant il associe héparine et thrombolytiques. Enfin en période de fibrinolyse il indique un inhibiteur de la fibrinolyse.

Pour VERGOZ (3) le problème majeur est représenté par l'obstruction des vaisseaux. Donc les protéolytiques seuls agissent ; l'héparine est un traitement préventif mais non curatif.

CLARKSON et coll. (23) sont partisans de l'emploi des thrombolytiques qui suppriment les dégâts tissulaires et l'aggrégation des plaquettes.

D) L'héparine est un médicament de choix dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique où un processus de coagulation intravasculaire nous paraît être en cause.

L'héparine est de plus en plus employée en néphrologie en raison de ses propriétés anticoagulantes et fibrinolytiques et pour ses propriétés anticomplémentaires (25) en particulier dans les glomérulonéphrites.

Elle agit contre les processus inflammatoires en bloquant l'histamine, en inhibant les hyaluronidases bactériennes, en fixant et neutralisant les polypeptides basiques "proinflammatoires".

Quant aux propriétés anticomplémentaires elles sont prouvées *in vitro* et *in vivo*. L'héparine fixe le complément, l'empêchant ainsi de jouer son rôle dans le complexe antigène-anticorps.

Toutes ces notions ont reçu des confirmations expérimentales grâce aux travaux d'HALPEN (47).

1) Place de l'héparine dans le syndrome hémolytique et urémique

L'héparine dans le syndrome hémolytique et urémique ne doit être employée que pour ses propriétés anticoagulantes, dès le début de la maladie après étude de la coagulation. Son action sera suivie par des dosages de l'héparinémie.

Mais de nombreuses questions restent posées. Comme les expérimentations l'ont prouvé, l'injection d'héparine aux doses de 25 mg/kg prévient le phénomène de Schwartzman chez le lapin. Il est donc logique, lorsque le diagnostic de coagulation intravasculaire est posé au cours d'un syndrome hémolytique et urémique, d'employer de l'héparine.

DEYKIN (28) pense que 5 à 10 % des cas de purpura thrombocytopenique sont associés à un trouble de la coagulation. Dans les autres cas (90 à 95 %) le processus pathologique est différent. A son avis la majorité des malades ne peut donc pas bénéficier d'une héparinothérapie.

BRAIN et coll. (30) considèrent que dès qu'est porté le diagnostic d'anémie hémolytique microangiopathique, le risque d'entraîner des hémorragies ne doit pas entrer en balance avec les possibles effets bénéfiques d'une héparinothérapie rapidement mise en route.

Pour CATTAN (18) l'héparine doit être employée dès qu'une défibrination par microthrombose est soupçonnée.

Mais l'héparine est-elle encore efficace lorsque le phénomène de C.I.V.D. est déclenché ?

DREYFUS (29) est certain qu'un échec de l'héparine au 10e ou 15e jour d'une insuffisance rénale par microangiopathie ne peut être considérée comme un échec du traitement anticoagulant car des lésions irréversibles sont installées. Il faut donc instituer le traitement le plus tôt possible avant que les thrombi vasculaires soient organisés. D'ailleurs, pour pouvoir juger de l'action de l'héparine sur les lésions glomérulaires en particulier, il faudrait comme le suggère MONCRIEFF (57), pouvoir faire des biopsies comparatives avant et après le traitement.

Faut-il faire la preuve biologiquement de la C.I.V.D. pour commencer le traitement ? (26).

Cela serait souhaitable, mais la première phase étant marquée par un état d'hypercoagulabilité, les tests de l'hémostase sont, à ce stade, encore normaux ou presque.

C'est pourtant à ce stade qu'il faut traiter pour être efficace.

2) A quelle dose employer l'héparine ?

MESSERSCHMITT (56) la calcule en fonction du nombre des plaquettes chez l'adulte :

nombre des plaquettes en $\text{mm}^3/50$ = nombre d'unités à injecter toutes les 4 heures.

FERON (30) la calcule chez l'enfant par kg et par jour : 4 mg/kg/jour. L'efficacité du traitement se juge sur la remontée des facteurs de la coagulation et du fibrinogène en particulier.

CORDONNIER (26) a réuni dans un tableau les données des traitements par l'héparine reçus par 21 enfants de 2 mois à 12 ans. Les doses quotidiennes varient de 2 000 unités à 100 000 unités. Dans un cas il est précisé seulement que la dose administrée est anticoagulante. Dans un autre cas la dose est de 100 ui/kg/jour.

CORDONNIER a administré 500 u/kg/24 heures à l'enfant de 11 ans 1/2 dont il présente l'observation.

Dans notre observation n° 11 nous avons employé 10 mg/kg/jour.

3) Quelle durée doit avoir le traitement?

L'arrêt du traitement doit intervenir lorsque celui-ci a été suffisamment efficace pour juguler le processus de coagulation intravasculaire. Il semble que la remontée franche des plaquettes témoigne de l'efficacité de l'héparine. Dans deux cas chez BRAIN (15) l'arrêt de l'héparinothérapie a été immédiatement suivi d'une rechute de la thrombopénie.

CORDONNIER (26) dans sa revue de la littérature a noté des durées de traitement comprises entre 4 jours et 15 jours en général. Quatre fois le traitement a été supérieur à 20 jours atteignant 90 jours. La remontée des plaquettes, lorsqu'elle a pu être notée, a eu lieu vers le 10e jour en moyenne. Mais il est difficile de se faire une idée exacte de l'action de l'héparine dans les cas publiés.

Il faut se souvenir que la maladie peut évoluer favorablement sans traitement. D'autre part bien souvent des associations thérapeutiques sont employées (corticoïdes, thrombolytiques, splénectomie et héparine).

4) Revue des publications récentes des syndromes hémolytiques et urémiques de l'enfant traités par l'héparine

En plus de la publication de GIANANTONIO en 1970 (73), à propos de 26 enfants traités par l'héparine, que nous avons rapportée au chapitre des hypothèses physiopathologiques, quelques cas isolés ont été publiés récemment.

DESMITH (27) en 1965 traite avec succès un enfant de 11 mois atteint de syndrome hémolytique et urémique et dont les résultats de la coagulation étaient discordants :

thrombopénie
diminution du fibrinogène
augmentation des facteurs V et VIII.

GILGHRITS (36) en 1969 publie deux cas de syndrome hémolytique et urémique de l'enfant (1 an 1/2 et 2 ans) traités avec succès par l'héparine. Avant le traitement les résultats biologiques sont les suivants :

thrombopénie
augmentation du fibrinogène
augmentation des facteurs V et VIII
augmentation du facteur XI dans 1 cas
augmentation de l'activité fibrinolytique dans les 2 cas.

Douze heures après l'arrêt du traitement on note :

plaquettes : 150 000

facteurs de la coagulation : normaux.

GHECK Choua dans une thèse de 1970 (35) présente un cas traité par l'héparine. Cette enfant de 13 mois avait le bilan de la coagulation suivant :

thrombopénie

fibrinogène normal (3,52 g/l)

taux de prothrombine abaissé (40 %) au 15e jour

thromboélastogramme - hypercoagulabilité.

Mademoiselle CHAUCHARD dans sa thèse en 1971 (20) présente l'observation d'une enfant de 12 ans ayant été traitée avec succès par l'héparine :

thrombopénie

fibrinogène normal

facteur V normal.

Julien MARIE en 1969 (49 - 51) publie un cas de Maladie de Moseh-cowitz mortel chez un enfant malgré le traitement par l'héparine. Les études de la coagulation et en particulier la mesure du catabolisme du fibrinogène marqué n'ont pas permis de mettre en évidence un syndrome de défibrination.

Les tests de coagulation avant l'héparine au 8e jour d'évolution de la maladie étaient :

thrombopénie

prothrombine résiduelle 30 %

fibrinogène 2 g

facteurs II, VII et X augmentés

facteur V normal

facteur VIII augmenté

facteur IX augmenté

temps de thrombine double du témoin

temps de lyse normal

dosage du plasminogène normal.

L'étude du fibrinogène marqué à l'iode 125 et réalisé à titre de comparaison chez un enfant exempt de toute affection hématologique a montré qu'il n'y avait aucune consommation anormale du fibrinogène.

CARDONNIER (26) en 1970 présente une étude détaillée de l'hémostase au cours d'un syndrome hémolytique et urémique chez un enfant de 11 ans et 6 mois : l'évolution a été mortelle malgré un traitement comportant de l'héparine.

Trois bilans de l'hémostase ont été faits avant toute héparinothérapie. Il n'y a pas de syndrome évident de coagulation intravasculaire :

thrombopénie constante qui se répare puis rechute

activité plaquettaire du sérum diminuée

temps de Quick normal

Facteur V : augmenté au 1er bilan

diminué au 2e bilan

facteur VIII : augmenté

fibrinogène : augmenté

temps de thrombine : augmenté
lyse des euglobulines : normale.

L'étude anatomopathologique dans cette observation met en évidence :

- 1) au niveau du rein : une nécrose corticale associée à des lésions vasculaires à type de thrombose fibrinoïde au niveau des artérioles préglomérulaires, interlobulaires et arciformes.
- 2) au niveau d'une surrénale les artérioles sont obturées par des thrombi fibrinoïdes identiques.

Dans une revue de la littérature concernant le traitement par l'héparine dans les syndromes hémolytiques et urémiques, CORDONNIER réunit 62 observations dont 24 étaient suffisamment détaillées pour que les doses, la durée et les effets du traitement fassent l'objet d'une étude comparative ; il y a 21 enfants de 2 mois à 12 ans et 17 cas favorables dont 16 enfants. Parmi les 7 cas mortels on compte 5 enfants dont le cas cité par l'auteur et rapporté ci-dessus.

La date d'institution du traitement est toujours inférieure au 12e jour dans les cas favorables cités.

Dans les cas mortels le traitement a été institué dans 4 cas sur 7 au 20e jour et au-delà.

FOURNIER en 1970 (32) publie 4 cas traités par l'héparine. Il obtient 3 guérisons. Une seule évolution est mortelle. En 1967 il avait publié 7 observations de nourrissons atteints de syndrome néphro-anémique (33). Leur traitement associait transfusion ou même exsanguiotransfusion, dialyse et corticoïdes. Il y a eu trois évolutions mortelles.

BARDIER en 1970 (4) présente à Lyon quinze observations de syndrome hémolytique et urémique chez des nourrissons âgés de 14 à 11 mois. Deux fois l'héparinothérapie est employée. Elle se révèle sans effet probant et dangereuse à manier pour cet auteur.

Notre observation N° 11 rapporte notre seul cas traité par l'héparine. Le traitement a été entrepris douze heures après l'admission de l'enfant. La maladie avait débuté brutalement trois jours auparavant. L'héparinothérapie a été instituée en même temps que l'hydrocortisone avec des transfusions sanguines et des épurations extrarénales.

La dose d'héparine employée a été de 10 mg par kg et par 24 heures.

Le bilan de la coagulation avant tout traitement a montré :

- une thrombopénie (40 000 plaquettes)
- une activité prothrombinique à 64 %
- un fibrinogène normal à 4,25 g/l.

Seul le nombre des plaquettes a été régulièrement recherché par la suite.

On a tout d'abord observé une remontée du nombre des plaquettes ainsi qu'une réparation de l'anémie.

Le syndrome rénal, et en particulier l'urémie, semble avoir évolué en fonction des épurations extrarénales. Les dialyses péritonéales étaient suivies d'une baisse du taux de l'urée sanguine. Cette amélioration était transitoire et dès l'arrêt de la dialyse, on observait une réascension de l'urémie.

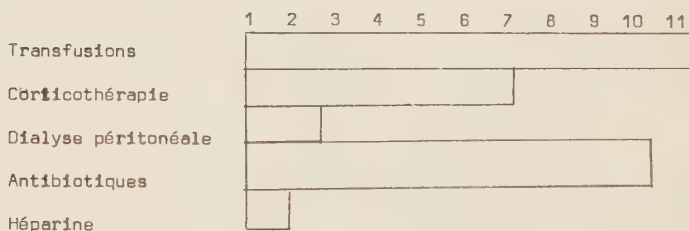
Une crise de déglobulisation avec thrombopénie et aggravation du syndrome rénal s'est produite au 12^e jour. L'évolution a été mortelle 4 jours plus tard. La thrombopénie et l'urémie n'ont pas été influencées par les traitements. Seule l'anémie commençait à se réparer sous l'effet des transfusions.

L'héparine n'a, semble-t-il, eu aucune action sur les lésions rénales parcequ'elles étaient d'emblée sévères dans leur intensité et leur diffusion, à un point tel que les reins n'ont plus jamais fonctionné normalement.

Si l'héparine a pu avoir un rôle dans la réparation de la thrombopénie et de l'anémie hémolytique initiale, le syndrome rénal quant à lui n'a répondu qu'à un traitement symptomatique : l'épuration extrarénale.

Pour l'instant, étant donné le nombre relativement faible de cas traités par l'héparine, il est encore difficile de se faire une opinion sur la valeur de cette thérapeutique.

Il n'en reste pas moins vrai, quelle nous semble devoir être désormais appliquée dans tous les cas.



Traitements employés dans nos 11 observations

CONCLUSIONS

Nous avons étudié onze cas de syndrome hémolytique et urémique observés de 1959 à 1970 à la Clinique Médicale Infantile de Clermont-Ferrand.

Cette étude nous permet de rappeler les principaux signes cliniques et biologiques de la maladie et leur fréquence respective.

Les troubles digestifs, la pâleur et la néphropathie sont les signes qui motivent le plus souvent l'hospitalisation. Puis l'examen clinique et biologique met en évidence : l'anémie hémolytique avec thrombopénie, associée à la néphropathie avec albuminurie, hématurie, hyperazotémie. Dans plus de la moitié de nos cas, nous avons pu noter une hypertension artérielle et des convulsions.

Des études histologiques ont été effectuées dans six cas. Il faut souligner la constance des lésions spécifiques telles qu'elles ont été définies par de nombreux auteurs :

Dans les capillaires glomérulaires on observe un gonflement de la zone sous-endothéliale réduisant la lumière qui est parfois obstruée par un thrombus fibrineux.

Par contre, la classification rigoureuse en :

- microangiopathie thrombotique rénale,
- microangiopathie thrombotique généralisée,
- nécrose corticale du rein,

nous paraît un peu arbitraire.

En effet, les associations lésionnelles peuvent être très variées et parfois s'accompagner de troubles vasomoteurs secondaires tels que des infarctissements hémorragiques des pyramides rénales. C'est le cas de trois de nos observations.

L'évolution a été favorable dans cinq cas. Dans les six autres la mort a été due à l'anurie et l'insuffisance rénale irréversible.

Parmi les conceptions physiopathologiques, nous insistons surtout sur le processus de coagulation intravasculaire disséminée qui paraît prouvé par des arguments biologiques, anatomiques et expérimentaux.

Si cette hypothèse est exacte, il paraît logique d'utiliser chez ces malades une héparinothérapie précoce et bien réglée. Nous avons, quant à nous, employé l'héparine dans notre dernière observation. Bien que le résultat en ait été défavorable et que le nombre de cas traités de cette manière dans la littérature soit encore restreint, nous pensons que cette thérapeutique doit désormais être employée de façon quasi systématique chez ces malades.

Vu, le 25 Août 1971

Le Doyen,

Vu, le 25 Août 1971

Le Président de Thèse,

G. MEYNIEL

S. RAMPON

VU et PERMIS d'IMPRIMER

N° 1

Le 8 Octobre 1971

Le

G. MEYNIEL.

BIBLIOGRAPHIE

-
- 1 - ALLANBY (K.D.), HUNTSMAN (R.G.), SACKER (L.S.)
Thrombotic microangiopathy. Recovery of a case after heparin and magnesium therapy.
The Lancet (Janv. 29) 1966, 1 : 237-239.
 - 2 - BAKER (L.R.I.), RUDENBERG (M.L.), DACIE (J.V.), BRAIN (M.C.)
Fibrinogen catabolism in microangiopathic haemolytic anaemia.
Brit. J. Haemat., 1968, 14 : 617-23.
 - 3 - BAILLET (J.), BOY (J.), RABY (C.)
Encore la consommation...
Concours Méd., 1970, 92 (8) : 1947-56.
 - 4 - BARDIER (A.), BARTHE (Ph.), FABRE (M. Th.), BOYER (P.), CARRIERE (J.-P.),
REGNIER (C.)
L'insuffisance rénale au cours des néphropathies vasculaires aiguës de la première enfance.
La Méd. Infantile, Nov. 1970, 9 : 723.
 - 5 - BEAUDOING (A.), COUDERC (P.), BERNARD (Y.), JOBERT (J.) et BELMONT (J.)
Infarctus hémorragique bilatéral du rein chez le nouveau-né.
Pédiatrie, 1965, 20 : 69-74.
 - 6 - BENTEGEAT (J.)
Syndromes hémorragiques par défibrination (fibrinolyse - coagulopathies de consommation). Eléments de pathogénie. Diagnostic biologique.
Bordeaux Médical, 1970, 11 : 2545-2551.
 - 7 - BERNHEIM (M.), ROGET (J.), LAPPROUT (J.), BEAUDOING (A.), MOURIQUAND (Cl.),
BETHENOD (M.) et JARLOT (B.)
Purpura thrombocytopénique et purpura hémorragique avec anémie hémolytique.
Microangiopathie hémolytique (cf. Ashcowitz).
Ann. de Pédiatrie, 1969, 66 : 2451-2458.
 - 8 - BERNSTOCK (L.), HIRSON (M.)
Thrombotic thrombocytopenic purpura. remission on treatment with heparin.
The Lancet, 1960, 1 : 26.
 - 9 - BEYER (P.)
Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant.
Presse Médicale, 1969, 77 : 1745-46.

- 10 - BIED (B.) et EHRHART (Ch.)
A propos d'un cas de maladie de Moschcowitz.
Sem. Hôp. Paris, 1968, 8 : 520-528.
- 11 - BOUISSON (H.), FABRE (J.), FAMILIADES (J.) et REGNIER (Cl.)
Les néphro-anémies. Etude anatomopathologique. Rapports avec la maladie de Moschcowitz et la nécrose corticale.
Presse Médicale, 1963, 71 (5) : 233-236.
- 12 - BOUISSON (H.), FABRE (M.Th.), FAMILIADES (J.), KANOUN (T.)
La nécrose corticale bilatérale du rein.
Etude expérimentale et étiopathogénique.
Rev. Méd. Toulouse, 1967, III : 809-820.
- 13 - BOUISSON (H.)
Les syndromes hémolytiques et urémiques en pédiatrie.
A propos de 10 observations.
Presse Médicale, 1968, 76 : 1321-6.
- 14 - BOUISSOU (H.), COUBERC (P.), FABRE (J.), REGNIER (Cl.), LAPLANCHE (A.M.), BERNARD (Y.)
Etude anatomoclinique d'une observation de néphroanémie curable de l'enfant.
Pédiatrie, 1969, 20 : 476-480.
- 15 - BRAIN (M.C.), BAKER (L.R.I.), MAC BRIDE (J.A.), RUBENBERG (M.L.) and DACIE (J.V.)
Treatment of patients with microangiopathic haemolytic anaemia with heparin.
Brit. J. Haematology, 1968, 15 : 603-623.
- 16 - BROTHIER (G.)
Le purpura thrombocytopénique thrombotique (maladie de Moschcowitz) chez l'enfant.
Discussion nosologique à propos de 5 observations de syndromes néphro-anémiques avec thrombocytopénie.
Thèse Méd. Clermont-Ferrand, 1964.
- 17 - CARMICHAEL (D.S.), MEDLEY (D.R.K.)
Heparin in thrombotic microangiopathy.
Lancet, June 1966, 6 : 1421.
- 18 - CATTAN (A.)
Les syndromes de fibrinopénie.
Vie Méd., Mars 1966, 45 : 151-158.
- 19 - CHARLAS (J.), THIEFFRY (J.C.), MADELIN (J.C.), DARDENNE (Ph.), MEYER (B.), PAUPE (J.), VIALATTE (J.)
Intérêt de l'héparine dans le traitement du purpura fulminans méningococcique.
Ann. Péd., 1970, 17 (8-9) : 553-559.

- 20 - CHAUCHARD (M.F.)
Syndrome hémolytique et urémique avec signes neurologiques et évolution favorable chez un enfant de douze ans.
thèse Méd. Paris, 1971.
- 21 - CHIRAWONG (P.), NANRA (R.S.) et KINCAID-SMITH (P.)
Fibrin degradation products and the role of coagulation in "persistent" glomerulonephritic.
Annales of Internal. Medicine, June 1971, 74 : 853-868.
- 22 - CHRISTIAENS (L.), FARRIAUX (J.P.), FONTAINE (G.) et WALBAUM (R.)
La microangiopathie thrombotique. Une observation chez un garçon de 13 ans 1/2.
Annales de Pédiatrie, 1964, 60 : 529-541.
- 23 - CLARKSON (A.R.), FUSTER (V.), CASH (J.D.)
Heparin and haemolytic uraemic syndrome.
Brit. Med. J. 22 Août 1970, 3 : 463.
- 24 - CLEMENT (R.), BERNARD (J.), PAPAIDANNOU (A.), MATHE (G.), HABIB (R.), DESIGNOLLE (M.)
Purpura thrombotique thrombocytopénique chez un enfant de 10 mois.
Presse Méd. , 1957, 94 : 2144, 2146.
- 25 - CONTE (J.), MIGNON-CONTE (M.), MOREAU (G.), SUC (J.M.)
Traitement des néphropathies glomérulaires sévères par l'héparine.
Rev. CHU, 1970, 12; 13-19.
- 26 - CORDONNIER (D.), LEGER (J.), MARTIN (H.), GUIGLIER (M.), DEBRU (J.L.), FRANCO (A.) et MULLER (J.M.)
Indications et limites de l'héparinothérapie dans le syndrome hémolytique et urémique. Revue de la littérature à propos d'un cas personnel.
Journal d'urologie et de néphrologie, Sept. 1970, 76 : 853-62.
- 27 - DESMIT (E.M.), HART (H.Ch.), HELLEMAN (P.W.), TIDDENS (H.A.N.M.)
Heparin treatment in a patient with haemolytic uraemic syndrome.
Excerpta Med. int. cong., n° 103, Proc. 2nd Conf. Eur. Dialysis and transplant association, Sept; 1965, New-Castle - upon-Tyne.
- 28 - DEYKIN
The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation.
The New England Journal of Medicine, Sept. 1970, 636-644.
- 29 - DREYFUS (B.), SULTAN (Cl.), DACIE (J.V.), MERY (J.Ph.), GRUNFELD (J.P.), COURTECUISSÉ (V.)
Les anémies hémolytiques avec microangiopathie.
Pathologie Biologie, 1967, 15 : 1071-1086.

- 30 - FERON (J.P.), SAINT-MARTIN(J.), JOSSO (F.), CLOUP (M.), FOURNET (J.P.), HUAULT (G.).
Coagulopathies de consommation chez l'enfant (en dehors de la période néo-natale).
Arch. Franç. Péd., 1971, 28 : 5-15.
- 31 - FONCK-CUSSAC (Y.), de LAGUILLAUMIE (B.), MALPUECH (G.), DELAGE (J.).
Maladie thrombotique artériolo-capillaire nécrosante du cortex rénal.
Archives d'anatomie pathologique, 1969, 17 (1) : 28-31.
- 32 - FOURNIER (A.), PAULI (A.), COUSIN (J.), DUCOULOMBIER (H.), HUGUET (J.)
Le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant.
A propos de 11 Observations.
Société Médicale et anatomoclinique de Lille, Déc. 1970.
- 33 - FOURNIER (A.), PAULI (A.), DUCOULOMBIER (H.), COUSIN (J.), SION (G.)
Syndrome néphroanémique du nourrisson.
A propos de 7 observations.
Pédiatrie, Sept. 1967, 23 : 685-697.
- 34 - GASSER (C.), GAUTIER (E.), STECK (A.)
Syndrome hémolytique - urémique : nécrose bilatérale du cortex rénal au cours d'anémies hémolytiques aiguës essentielles.
Schweiz. Med. Wschr., 1955, 85 : 905-909.
- 35 - GHECK Choua
Contribution à l'étude des formes dites curables de syndrome hémolytique et urémique. A propos de 7 observations.
Thèse Méd. Caen, 1970, 34.
- 36 - GILGHRITS (G.S.), LIEBERMAN (E.), EKERT (H.), FINE (R.N.)
Heparintherapy in the haemolytic uremic syndrome.
Lancet, 1969, 7606 : 1123-1126.
- 37 - GIROMINI (M.), LAPERROUZA (C.), KARALNIK (O.), DENBELBEISS (K.), CHATELANAT (F.), MACH (R.S.)
Un cas de syndrome hémolytique et urémique de l'adulte. Evolution favorable après néphrectomie bilatérale.
J. Urol. Néphrologie, Déc. 1969, 75 : 955-60.
- 38 - GRUMBACH (R.), DRAPEAU (P.), BORALEVI (Cl.)
Néphroanémie thrombopénique aiguë. Etude d'une biopsie rénale.
Société Française de Pédiatrie, 15-XI-60.
- 39 - HABIB (R.), COURTECUISSÉ (V.), LECLERC (F.), MATHIEU (H.), ROYER (P.)
Etude anatomo-pathologique de 35 observations de syndrome hémolytique et urémique de l'enfant. II.
Arch. Franç. Péd., 1969, 26 : 391-416.

- 40 - HABIB (R.), LECLERC (F.), MATHIEU (H.), ROYER (P.)
Comparaison clinique et entomopathologique entre les formes mortelles
et curables du syndrome hémolytique et urémique (III).
Arch. Franç. Pédi., 1969, 26 : 417-432.
- 41 - HALPERN (B.), LAGRUE (G.), BARIETY (J.) et FRAY (A.)
Recherches sur les néphrites hétéro-immunes expérimentales.
I - Evolution spontanée de la maladie et étude de l'activité complé-
mentaire du sérum.
Path. Biol., 1967, 15 (7-8) : 368-372.
- 42 - HALPERN (B.), LAGRUE (G.), BARIETY (J.), MORARD (F.E.), FRAY (A.)
Recherches sur les néphrites hétéro-immunes expérimentales.
II - Prévention par les agents immuno-suppresseurs et par certains
anticoagulants.
Path. Biol., 1967, 15 (7 - 8) : 373-377.
- 43 - HUTTON (H.M.) et al.
Renal homotransplant rejection associated with microangiopathic haemo-
lytic anaemia.
Brit. Med. J. July 1970, 3 : 87-88.
- 44 - JOSSO (F.)
Traitement des syndromes de défibrination.
Rev. Prat., 1968, 18, (31 bis) : 181-4.
- 45 - LAGRUE (G.) et VANTELON (J.)
Glomérule et héparine.
Conc. Méd., 92 (15) : 3308-18, 1970.
- 46 - LAGRUE (G.)
Anticoagulants et néphropathies.
Vie Médicale, 9, : 937-942, 1971.
- 47 - LAGRUE (G.), HALPERN (B.N.), SAMARCO (P.), BARIETY (J.), MEYER (Ph.),
MILLIEZ (P.)
Bases immunologiques de l'héparinothérapie des glomérulonéphrites surai-
guës anuriques. Discussion à propos d'1 observation.
Méd. et Hyg., 1966, 24 : 57-60.
- 48 - LAMY (M.), AUSSANAIRE (M.), JAMMET (M.L.), NEZELOF (Ch.), MATHIEU (H.)
Purpura thrombotique thrombocytopénique, compliqué d'une nécrose corti-
cale rénale bilatérale.
Ann. Pédiat. (Paris), 1957, 33 : 484.
- 49 - LELIEVRE (G.), GOSSELIN (B.), DUMONT (A.), TACQUET (A.)
Insuffisance rénale aigüe symptomatique d'un syndrome de Moschcowitz de
l'adulte.
Lille Médical, Juin-Juillet 1970, 15 : 961-3.
- 50 - MARIE (J.)
Etude d'une maladie de Moschoowitz.
Annales de Pédiatrie, Juin-Juillet 1969, 16 : 417-23.

- 51 - MARIE (J.), LEVEQUE (B.), JOSSO (F.), FERON (J.F.), OLIVIER-MARTIN (M.)
Etude de la coagulation et du catabolisme du fibrinogène marqué au cours
d'une maladie de Moschcowitz.
Arch. Franç. de Péd., Févr. 1969, 26 : 226-7.
- 52 - MARTIN (H.)
Contribution à l'étude des néphroanémies de l'enfant.
Thèse Méd. Grenoble, 1966, 3.
- 53 - MATHIEU (H.), LECLERC (F.), HABIB (R.) et ROYER (P.)
Etude clinique et biologique de 37 observations de syndrome hémolytique
et urémique. I.
Arch. Franç. de Péd., 1969, 26 : 369-390.
- 54 - MEGEVAND (A.), WYSS (M.), THELIN (F.)
Anémie hémolytique et insuffisance rénale aiguë chez le nouveau-né.
Pédiatrie, 1956, 11 : 268-273.
- 55 - MESSERSCHMITT (J.), BLANCHARD (J.), FRISON (B.), FAILLE (N.), RÖHMER (A.)
et FRANCOIS (M.S.)
Méningococcie avec purpura nécrotique et paralysie des membres inférieurs
chez un nourrisson de 17 mois. Evolution favorable.
La semaine des Hôpitaux, 1970, 37-38 : 2348-2453.
- 56 - MESSERSCHMITT (J.), FAILLE (N.)
Les syndromes hémorragiques avec consommation excessive de fibrinogène.
La clinique, 1969, 654 : 307-316.
- 57 - MONCRIEFF (M.W.), GLASGOW (E.F.)
Haemolytic - uraemic syndrome treated with heparin.
British Medical Journal, 1970, 3 : 188, 191.
- 58 - MOSCHOWITZ (E.)
An acute febrile pleiochromic anemia with hyalin thrombosis of the ter-
minal arterioles and capillaries. An undescribed disease.
Arch. Intern. Med., 1925, 36 : 89-93.
- 59 - MOZZICONACCI (P.), DREYFUS (B.), ATTAL (C.), GIRARD (F.) et RAYNAUD (E.J.)
Intérêt des modifications morphologiques des hématies au cours des anémies
hémolytiques avec néphropathie hématurique.
Sem. Hôp. Paris, 1958, 54/11 : 504-508.
- 60 - MULLER (J.M.), COUDERC (P.), KOLODIE (L.), CORDONNIER (D.), MASSOT (C.),
SCHAERER (R.) et MARTIN (H.)
La maladie de Moschcowitz : coagulation de consommation ?
Presse Médicale, 1969, 77 (51) : 1895-1898.
- 61 - OBERLING (F.), HEUMANN (A.M.), HELD (A.M.), CAIN (P.), MAYER (G.) et WAITZ (R.)
Syndrome de Moschcowitz et hémorragie massive.
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46 (13) : 888-892.

- 62 - D'OELESNITZ (M.), COIGNET (J.), HEBREARD (J.), LESTRADE (P.), BACHELLERIE (A.), UNAL (D.) et COTTE (G.)
Deux cas de néphroanémie du nourrisson à évolution favorable avec étude histologique en microscopie optique et électronique.
Ann. de Pédiatrie, 1967, 36-37 : 598-602.
- 63 - PAUNESCO-PODEANU (A.), BULIGESCO (L.) et BERONIADE (V.)
L'héparine dans le traitement du syndrome néphrotique.
Thérapeutique, 1970, 46 (5) : 571-575.
- 64 - PERRIMOND (F.)
Syndrome néphroanémique de l'enfant (A propos d'une nouvelle observation à évolution favorable).
Etude anatomoclinique.
Thèse Méd. Nantes, 1969.
- 65 - PINHAS (E.)
Contribution à l'étude du syndrome néphroanémique chez l'enfant.
Thèse Paris, 1969.
- 66 - RAYNAUD (E.J.), WILLEMIN-CLOG (L.), MENUT (G.), de LAGUILLAUMIE (B.), FRANCOIS (Ph.) et PASSEMARD (N.)
A propos de cinq observations de syndromes néphroanémiques.
Pédiatrie, 1964, 5 : 599-602.
- 67 - RAY (C.G.), TUCKER (V.L.), HARRIS (D.J.), CUPPAGE (F.E.), CHIN (T.D.)
Enteroviruses associated with the hemolytic-uremic syndrome.
Pediatrics, 1970, 46 : 378.
- 68 - RICHARDSON (J.M.)
Thrombotic thrombocytopenic purpura survival in pregnancy with heparin sodium therapy.
Jama, Febr. 1968, 203 : 518-912.
- 69 - RODRIGUEZ (H.F.), BABB (D.F.), SANTIAGO (E.P.), COSTA-DURIEUX (J.)
Purpura thrombocytopenique thrombotique. Guérison après splénectomie.
New England Journal of Medicine, 1957, 257 (20) : 983-985.
- 70 - RODRIGUEZ-ERDERMANN (F.), ARNOLD DRUBIN, DAMESHEK (W.)
Heparin in thrombotic microangiopathy.
The Lancet, May 1966, 1033.
- 71 - ROSEN (S.M.) et al.
Microangiopathic haemolytic anaemia.
Brit. M. J., 1970, 3 : 465.
- 72 - ROYER (P.), HABIB (R.), MATHIEU (H.)
La microangiopathie thrombotique du rein chez l'enfant.
Ann. de Pédiatrie, 1960, 9 (2) : 572-587.
- 73 - ROYER (P.), BERGER (J.), BOUISSOU (H.), CROSNIER (J.), MERY (J.Ph.), RICHEL (G.), HAMBURGER (J.)
Le syndrome d'urémie avec hémolyse de l'enfant est-il épidémique ?
Presse Médicale, 1966, 74 : 385-387.

- 74 - SAINT-MARTIN (J.), HUAULT (G.), JOSSO (F.), BELY (J.B.), KACHANER (J.)
FERON (J.F.)
Coagulopathies de consommation chez le nouveau-né. (à propos de 8 observations).
Archiv. Franç. Péd. 1971, 28 : 17-36.
- 75 - SANCHEZ-AVALOS (J.), VITACCO (M.), MOLINAS (F.), PENALUER (J.) and
GIANANTONIO (C.)
Coagulation studies in the hemolytic-uremic syndrom.
The Journal of Pediatrics, Apr. 70, 76 : 538-48.
- 76 - SELYE (Hr) TUCHWEBER (B.), GABBIANI (G.)
Effect of heparin upon various forms of the thrombohemorrhagic Phenomenon
(THP).
Blood, nov. 1965, 26 : 533-540.
- 77 - STREIFF.
Coagulation intravasculaire disséminée.
Marseille Médical, 1970, n° 12.
- 78 - VASSALI (P.), SIMON (G.), ROUILLER (C.)
Electron microscopy study of glomerular lesions resulting from intravas-
cular fibrin formation.
Americ. J. Path., 1963, 43 : 579.
- 79 - VERSTRAETE (M.)
Diagnostic et traitement de la coagulation intravasculaire diffuse.
Sem. Hôp. Paris, 1968, 44 (10) : 636-46.
- 80 - WAJCNER (G.), GUEDON (J.), CHAPMAN (A.)
Insuffisance rénale aiguë anurique avec artériolite nécrosante.
J. Urol. Néphrol. Paris, Févr. 68, 74 : 717.

